

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Гасанов Эльмар Нариман оглы

**Сравнительная оценка качества жизни у больных раком простаты низкого
онкологического риска после радикальной простатэктомии и на активном
наблюдении**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Рапопорт Леонид Михайлович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РАК ПРОСТАТЫ НИЗКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА	
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Эпидемиология рака простаты	13
1.2 История развития лечения рака предстательной железы	16
1.3 Современная тактика лечения рака простаты, возможные подходы	18
1.4 Активное наблюдение за раком простаты	21
1.5 Подбор пациентов для активного наблюдения.....	21
1.6 Методы и протоколы активного наблюдения.....	22
1.7 Значение МРТ в стадировании рака предстательной железы и выборе больных на активное наблюдение	24
1.8 Аблятивные методы лечения рака простаты низкого онкологического риска.....	26
1.9 Активное лечение	30
1.10 Преимущества активного наблюдения.....	31
1.11 Сравнение функциональных и онкологических результатов при активном наблюдении и после радикальных методов лечения	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1 Общая характеристика пациентов	
2.2 Критерии включения/невключения/исключения	
2.3 Методы оценки качества жизни	
2.4 Сравнение ранних онкологических результатов	
2.5 Особенности включения пациентов в исследование для группы активного наблюдения	
2.6 Процедура активного наблюдения.....	
2.6.1 Конечные точки в группе активного наблюдения	
2.7 Характеристика контрольной группы	
2.8 Статистическая обработка данных	

ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И РАННИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ НИЗКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И ПРИ АКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ	54
3.1 Характеристика пациентов, находящихся на активном наблюдении. Результаты активного наблюдения.....	54
3.2 Изменение клинических данных пациентов, страдающих раком простаты низкого онкологического риска, в процессе наблюдения	56
3.3 Результаты исследования качества жизни больных раком простаты низкого онкологического риска.....	61
3.4 Результаты наблюдения за пациентами, страдающими раком простаты низкого онкологического риска	65
3.5 Сравнительная оценка качества жизни у больных раком простаты низкого онкологического риска после радикальной простатэктомии и на активном наблюдении	66
3.6 Сравнение клинических данных пациентов, страдающих раком простаты низкого онкологического риска в процессе наблюдения и пациентов после радикальной простатэктомии	68
3.7 Сравнение показателей функционального состояния пациентов с раком простаты низкого онкологического риска в процессе наблюдения и пациентов после радикальной простатэктомии	70
3.8 Сравнение показателей качества жизни пациентов с раком простаты низкого онкологического риска на активном наблюдении и пациентов после радикальной простатэктомии	74
3.9 Клинические примеры	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак простаты является гетерогенным заболеванием, прогноз течения которого, в первую очередь, определяется стадией, степенью дифференцировки опухоли и уровнем ПСА. На основании изучения отдаленных онкологических результатов у разных категорий пациентов в 1998 г. D'Amico была предложена классификация степеней онкологического риска, которая с небольшими изменениями используется и сейчас [11, 47].

Пациенты с заболеванием низкого онкологического риска характеризуются благоприятным прогнозом вследствие медленного прогрессирования заболевания. Ряд исследований демонстрирует, что 10-летние показатели раково-специфической выживаемости у таких пациентов не зависят от вида лечения и не ухудшаются даже при отсутствии лечения [101].

Активное наблюдение позволяет избежать ненужного лечения пациентам, которым не требуется немедленное вмешательство, но при этом вовремя начать требуемое лечение в тех случаях, когда оно необходимо [34]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов [62], Американской ассоциации урологов [66] и Российского общества урологов [14], активное наблюдение – один из основных методов ведения больных низкого онкологического риска, который следует рассматривать для всех больных этой категории.

В настоящее время опубликованы результаты изучения не только 5-летней, но 10- и 15-летней раково-специфической и общей выживаемости больных раком простаты низкого риска, находящихся на активном наблюдении [35]. Даже в течение 15 лет наблюдения лишь около половины больных нуждается в активном лечении. При этом раково-специфическая выживаемость превышает 90%, отдаленные метастазы практически не наблюдаются.

Следует отметить, что даже современные методы диагностики имеют определенную погрешность. Так, известно, что ПСА не является маркером,

специфичным именно для рака. МРТ в ряде случаев дает завышение или занижение стадии. Кроме того, даже в пределах одной группы онкологического риска пациенты могут иметь разный прогноз. В связи с этим проводятся работы по выявлению дополнительных прогностических факторов, в качестве которых предложены, например, номограммы на основании шкалы Pi-RADS 2, уровень тестостерона в крови [11].

Несмотря на то, что данная проблема изучается, в настоящее время не разработаны четкие критерии выбора пациентов для активного наблюдения, отсутствуют надежные предикторы прогрессирования заболевания и стандартизованные протоколы проведения активного наблюдения [29]. Таким образом, проведение сравнительной оценки качества жизни у больных раком простаты низкого онкологического риска после радикальной простатэктомии и на активном наблюдении является актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Известно, что радикальная простатэктомия влияет на качество жизни пациентов как в психологическом, так и физическом аспекте. Во многих исследованиях описаны осложнения радикальной простатэктомии, включающие сексуальную дисфункцию и проблемы с мочеиспусканием [83]. Качество жизни у мужчин после местного лечения может ухудшиться, в частности, потому что у большинства из них рак простаты первоначально протекает бессимптомно, поэтому многие мужчины выбирают АН [19]. Безусловно, АН может вызывать психологические проблемы у пациентов, такие как беспокойство и тревога. Однако когортные и качественные исследования показали, что большинство мужчин переключаются на активное лечение, потому что есть доказательства прогрессирования заболевания, и лишь 2% мужчин ежегодно покидают АН из-за беспокойства или других неклинических причин. Это подтверждается и другими литературными сообщениями, включая несколько систематических обзоров, показывающих, что тревожность среди мужчин на АН обычно низкая и уменьшается со временем [118]. Более того, систематический

обзор психологического благополучия и качества жизни пациентов, находящихся на АН и перенесших другие формы лечения рака простаты, проведенный Carter G. и соавторами (2015), не выявил снижения психологического благополучия мужчин, находящихся на АН [131].

Всего в нескольких статьях указывалось негативное влияние на факторы качества жизни в виде тревоги и депрессии [101] среди мужчин, находившихся на АН, в то время как большинство авторов сообщило об отсутствии клинически значимых изменений в подобных факторах качества жизни для этой группы больных [106]. В двух крупных исследованиях не было обнаружено значительных различий в уровнях тревожности и депрессии между мужчинами, которые находились на АН, и теми, кто прошел немедленное радикальное лечение [118]. Также Donovan J.L. и соавт. (2016) сравнили АН с радикальной простатэктомией и радикальной лучевой терапией и не обнаружили существенных различий в уровне тревожности и депрессии между группами [101].

Утрата половой функции имеет физиологические и психологические последствия для качества жизни мужчин, а также их партнеров. Снижение инвазивности АН при лечении рака простаты низкого риска является фактором, который способствует поддержанию эректильной функции у мужчин. Сравнение АН с радикальной простатэктомией показало, что у мужчин с АН более приемлемые показатели в сексуальной сфере [105]. В исследовании, сравнивавшем АН с брахитерапией и лапароскопической простатэктомией, сексуальная функция снизилась у 30% пациентов, находящихся на АН, у 59% пациентов, перенесших брахитерапию, и у 71% пациентов, перенесших лапароскопическую простатэктомию [112]. Аналогичным образом в других статьях, в которых исследовалось качество жизни мужчин с локализованным раком простаты, сексуальное функционирование было значительно лучше ($p < 0,01$) у лиц, находящихся на АН. У них были более высокие оценки нормального сексуального функционирования по сравнению с радикальной простатэктомией или лучевой терапией [100]. Punnen S. и соавт. (2013) провели продольное исследование, в котором сравнивали АН с различными методами лечения (радикальная

простатэктомия, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и терапия первичной андрогенной депривации) для изучения долгосрочного качества жизни [2]. Результаты показали, что качество жизни со временем перестает значительно изменяться. Например, несмотря на первоначальное снижение качества жизни у большинства мужчин, участвовавших в исследовании, и снижение сексуальной функции в течение первых двух лет среди всех форм лечения, однако с трех до десяти лет наблюдения эти показатели практически не изменились.

Очевидны данные обзора Varocas D.A. и соавт. (2017), в котором изучалось качество жизни больных с раком простаты [41]. Результаты показали, что через три года у пациентов, которым была проведена радикальная простатэктомия или ДЛТ, снизилась сексуальная функция и увеличилась частота недержания мочи по сравнению с теми, кто находился на АН. Инвазивный характер хирургии и воздействие радиации имело гораздо больше негативных последствий, чем АН, для физиологического состояния мужчин, страдающих раком простаты. Подобные результаты были отображены в двухлетнем исследовании, также опубликованном после обзора, в котором изучалось влияние радикальной простатэктомии, лучевой терапии, брахитерапии и АН на больных с локализованным раком простаты [40].

Цель и задачи исследования

Цель: Оценить клиническую обоснованность активного наблюдения больных раком простаты низкого онкологического риска.

Задачи:

1. Сравнить качество жизни у больных, находящихся на активном наблюдении и перенесших радикальную простатэктомию при раке простаты низкого онкологического риска.
2. Сравнить двухлетние онкологические результаты у больных, находящихся на активном наблюдении и перенесших радикальную простатэктомию при раке простаты низкого онкологического риска.
3. Усовершенствовать критерии отбора больных раком простаты низкого онкологического риска для активного наблюдения.

4. Определить частоту перехода от тактики активного наблюдения к активному лечению у больных раком простаты низкого онкологического риска.

5. Определить частоту хирургического лечения по поводу инфравезикальной обструкции в группе активного наблюдения.

Научная новизна

Впервые в России проведено исследование по прямому сравнению результатов активного наблюдения и радикальной простатэктомии у больных раком простаты низкого онкологического риска. Выполнен анализ функциональных результатов в зависимости от тактики ведения больных низкого онкологического риска и оценены прогностические факторы в каждой группе. Усовершенствован алгоритм активного наблюдения больных низкого онкологического риска рака простаты.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов проведенного исследования выполнена сравнительная оценка качества жизни у больных раком простаты низкого онкологического риска после радикальной простатэктомии и на активном наблюдении.

На основании шкал, оценивающих качество жизни (EPIC, SF-36, МИЭФ, IPSS), мы продемонстрировали, что качество жизни больных на активном наблюдении лучше, нежели перенесших радикальную простатэктомию. Важно отметить, что некоторые показатели качества жизни даже улучшаются в течение наблюдения. Мы связываем этот факт с тем, что больные более объективно относятся со временем к своему онкологическому диагнозу и трезво оценивают риски прогрессии онкологического заболевания. Двухлетняя раково-специфическая выживаемость среди всех пациентов и на активном наблюдении, и после радикальной простатэктомии составила 100%.

Также стоит отметить, что лишь двое пациентов (5%) были подвержены активному лечению в связи с прогрессированием рака простаты, обоим пациентам

была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Один пациент предпочел активное лечение в связи с онкологической тревожностью, ему была выполнена низкодозная брахитерапия. Нельзя забывать о психологическом факторе, в связи с чем очень важным было найти правильный подход к каждому пациенту в группе активного наблюдения и, конечно, существенным является поддержка со стороны семьи пациента. Мы отметили тот факт, что психологическое благополучие наиболее высокое у семейных пациентов.

У 3 из 44 пациентов после радикальной простатэктомии был биохимический рецидив и назначена гормональная и лучевая терапия.

Лишь один пациент из группы активного наблюдения был подвержен хирургическому лечению по поводу инфравезикальной обструкции – лазерной энуклеации гиперплазии простаты.

На наш взгляд, наиболее правильно применять тактику активного наблюдения лишь в отношении больных с низким онкологическим риском рака простаты, и количество пораженных биоптатов опухолевой тканью при первичной биопсии простаты не должно составлять более 27%. Мы подразумеваем тесную связь между объемом опухолевого поражения при биопсии и прогрессией заболевания. Так как у обоих пациентов с прогрессией заболевания в группе активного наблюдения объем поражения был более 30%.

МРТ является неотъемлемым инструментом активного наблюдения, так как наличие экстрапростатического роста опухоли и пораженных лимфатических узлов является одним из ключевых показаний к активному лечению.

Активное наблюдение стоит расценивать в качестве основного подхода по отношению к больным с низким онкологическим риском рака простаты, так как при данном подходе мы получили достаточно хорошие функциональные результаты: лучше, чем в контрольной группе, а онкологические результаты равнозначны с группой больных, перенесших радикальную простатэктомию.

В группе радикальной простатэктомии 27 пациентам была выполнена билатеральная нервосберегающая техника и 8 пациентам – монологатеральная, что не являлось предиктором в улучшении качества мочеиспускания и эректильной

функции на 6 и 12 месяц исследования, в обеих подгруппах средний балл по шкале МИЭФ составил 20 баллов.

Критерием перехода из активного наблюдения является выход из группы низкого онкологического риска, обязательным является выполнение биопсии простаты с целью решения объема активного лечения.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное исследование по сравнительной оценке качества жизни у больных раком простаты низкого онкологического риска после радикальной простатэктомии и на активном наблюдении. Кроме того, оценены ранние онкологические результаты у больных, находящихся на активном наблюдении и перенесших радикальную простатэктомию при раке простаты низкого онкологического риска. Определена частота перехода от тактики активного наблюдения к активному лечению у больных раком простаты низкого онкологического риска. Определена так же частота хирургического лечения по поводу инфравезикальной обструкции в группе активного наблюдения.

В ходе проведения диссертационной работы использованы наблюдение, теоретический анализ и сравнение с последующей статистической обработкой полученного материала. Статистическая обработка результатов проведена общепринятыми в медицине методами с применением компьютерной техники и программного обеспечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Получены хорошие функциональные и онкологические результаты в группе активного наблюдения. Двум (5 %) пациентам из I группы (активного наблюдения) было проведено хирургическое лечение в связи с прогрессированием РПЖ. Один (2,5%) пациент предпочел лечение в связи с онкотревожностью.

В то же время биохимический рецидив с повышением общего ПСА на 0,29 ($\pm 0,09$) нг/мл был выявлен у 3 пациентов (6,8%) из II группы (больные после радикальной простатэктомии). Тем самым на основании диссертационной работы

обоснованным является подвергать активному наблюдению пациентов с низким онкологическим риском рака простаты, и на протяжении 24 месяцев этот подход является более приоритетным и безопасным в отношении онкологических и функциональных результатов по сравнению с радикальной простатэктомией.

2. Качество жизни значимо лучше у больных, подвергшихся активному наблюдению ($p < 0,05$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследовательская работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне, включает большой клинический материал: 94 пациента, страдающих раком предстательной железы низкого онкологического риска. Методическое построение клинического исследования отвечает принципам доказательной медицины. Способ формирования факторов прогноза заболевания, групп пациентов обеспечивает обоснованность научных положений и выводов. Полученные результаты изложены в диссертационной работе подробно, их достоверность определена выбором современных критериев оценки эффективности и статистической обработки данных.

Промежуточные и окончательные результаты, а также основные положения научного труда были представлены и доложены в рамках конгрессов Российского общества урологов в 2020, 2021, 2022 годах.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 25.08.2023, протокол № 20).

Результаты исследования доложены на съездах Российского общества урологов 23–25 сентября 2021; 20–22 сентября 2020.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и практические рекомендации включены в лекционный курс в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе научного направления исследования, разработке цели и задач исследования, лично проводил обследование и ведение пациентов на всех этапах лечения и наблюдения, проводил детальный анализ литературных источников по теме диссертационной работы, самостоятельно выполнял аналитическую и статистическую обработку полученных данных, занимался написанием научных статей.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 4 статьи – в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная исследование изложено на 107 страницах машинописного текста, включает введение и обзор литературы, описание материалов и методов исследования и статистической обработки данных, результаты собственного исследования, заключение, выводы и практические рекомендации.

Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и 19 таблицами, 3 клиническими примерами. Список литературы содержит 135 источников, в том числе 23 – отечественных и 112 – зарубежных.

ГЛАВА 1. РАК ПРОСТАТЫ НИЗКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология рака простаты

Рак предстательной железы (РПЖ) является значимой проблемой для общественного здравоохранения, данное онкологическое заболевание входит в пять наиболее часто встречаемых видов рака как по заболеваемости, так и по смертности [6, 12, 13, 15, 18, 58]. Но в то же время РПЖ характеризуется существенными географическими различиями, как в показателях заболеваемости, так и по показателям смертности.

Причины сохраняющихся географических различий и продолжающегося роста заболеваемости раком предстательной железы остаются неясными.

В 105 странах РПЖ является самым часто диагностируемым раком [72]. Рак простаты особенно распространен в развитых странах. По данным на 2018 год количество официально зарегистрированных случаев составило 1 276 106 (в процентном содержании от всей онкологической заболеваемости – 7,1%). Количество официально зарегистрированных смертей, причиной которых стал РПЖ, составило 358 989 случаев (в процентном содержании по всем смертям от рака – 3,8%). В России рак простаты за последние годы находится на третьем месте по выявляемости и на четвертом по смертности среди мужчин всех возрастов [4].

Что касается смертности из-за онкологических заболеваний, рак простаты уступает только раку легкого. Рак легкого является лидирующей причиной смерти среди мужчин в 93 странах, отчасти из-за общего высокого уровня смертности, а в 46 странах второе место после рака легкого занимает РПЖ.

По оценкам ученых, в последующие годы количество случаев диагностики рака простаты будет увеличиваться и превысит отметку в 1,3 миллиона, но сохранит второе место среди онкологических заболеваний среди мужчин. Количество смертей, ассоциированных с РПЖ, превысит отметку в 360 тысяч

случаев. Таким образом, рак простаты будет занимать пятое место по смертности от онкологических заболеваний среди мужчин.

Несмотря на то, что РПЖ является настолько распространенным заболеванием, о его этиологии известно относительно мало. Показатели наиболее высоки среди мужчин африканского происхождения в Соединенных Штатах и других странах Карибского бассейна, что отражает этническую и генетическую предрасположенность. Существует несколько дополнительных факторов риска прогрессивная рака простаты, кроме ожирения, для которого есть убедительные доказательства связи [49].

Уровень смертности от рака простаты снижается во многих странах, в том числе в странах Северной Америки, Океании, Северной и Западной Европы, развитых странах Азии, а также в США [21, 48, 82]. Данная закономерность связана с более ранней диагностикой во время проведения скрининга, а также благодаря усовершенствованному лечению, что привело к более долгой отсрочке смерти некоторых мужчин, страдающих метастатическим РПЖ. Напротив, рост показателей смертности в ряде стран Центральной и Южной Америки, Азии, Центральной и Восточной Европы, включая Кубу, Бразилию, Филиппины, Сингапур, Болгарию, Беларусь и Россию, может частично отражать основные тенденции заболеваемости и изменение распределения факторов риска, возможно, связанные с более западным образом жизни в сочетании с ограниченным доступом к эффективному лечению [21, 49, 122]. Особое место в диагностике РПЖ занимает обнаружение инцидентального рака простаты. Инцидентальный РПЖ определяется как рак без симптомов, случайно обнаруженный при микроскопическом исследовании резецированной ткани, полученной в результате проведения трансуретральной резекции (ТУР) или открытой простатэктомии.

Что касается 5-летней выживаемости, рак простаты вместе с раком щитовидной железы имеют самые лучшие прогнозы (приближается к 100%).

Для рака с отдаленными метастазами 5-летняя выживаемость составляет 78% для рака щитовидной железы и 30% для рака простаты соответственно. Для сравнения: рак пищевода, печени и особенно рак поджелудочной железы таких

показателей не демонстрируют, 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих этими видами рака, составляет менее 20%. Рак щитовидной железы и РПЖ также имеют лучшую статистику в диагностике [93].

Рак предстательной железы долгое время считался заболеванием пожилых мужчин, и факторы риска для молодых пациентов с РПЖ изучались редко, отчасти из-за меньшего числа официально зарегистрированных случаев. Профилактические исследования предоставляют ограниченные данные о влиянии скрининга ПСА на смертность от конкретного заболевания у мужчин моложе 55 лет. Однако недавно было установлено, что рак предстательной железы с ранним началом (возраст пациентов менее 55 лет) является отдельным клинико-патологическим фенотипом, который является более агрессивным и имеет худший прогноз [107].

В Российской Федерации в 2000 году на учете у онкологов состояли 37 442 пациентов, страдающих РПЖ. В 2010 году эта цифра увеличилась почти в 2,9 раза (прирост за 10 лет составил 155%) – 107 942 пациентов.

В 2010 году все случаи первично выявленного рака простаты разделили на три группы в соответствии с возрастом заболевших. Первая группа включала пациентов в возрасте от 0 до 59 лет, количество диагностированных случаев РПЖ в этой возрастной категории составило 3550. Вторая группа включала пациентов в возрасте от 60 до 69 лет. Абсолютное число случаев в данной возрастной группе составило 7986. Третья группа включала в себя пациентов 70 лет и старше. Абсолютное число случаев в данной возрастной группе составило 14732. Таким образом, среднегодовой темп прироста в данных возрастных категориях составил: в 1 группе – 15,6%, во 2 группе – 10,91%, в 3 группе – 7,88%. Доля в диагностике локализованного (1–2 стадия) рака составила 44,8%, местнораспространенного рака (3 стадия) – 34,9% и метастатического (4 стадия) – 18,5% [23].

Глобальные закономерности изменения показателей заболеваемости с течением времени показывают влияние скрининга ПСА на эпидемиологию рака предстательной железы. За последние 40 лет показатели заболеваемости с поправкой на возраст в целом возросли во всем мире. Примечательно, что

тенденция к росту идет параллельно с распространением скрининга на ПСА в некоторых регионах, таких как Соединенные Штаты, Европа и Австралия, а также в Российской Федерации.

1.2 История развития лечения рака предстательной железы

Семьдесят лет назад типичным пациентом, страдающим раком простаты, был мужчина семидесяти лет, у которого диагностировали метастазы в костях и/или в мягких тканях. В то время данный диагноз был смертельным приговором, пациенты не жили более 2 лет. В 1940-е года Чарльз Хаггинс обнаружил, что метастатический рак простаты реагирует на терапию андрогенной абляцией. Данное открытие ознаменовало начало новой эры терапии рака простаты [79]. Он установил, что орхиэктомия или введение эстрогена приводило к атрофии желез, однако этот процесс можно было успешно реверсировать повторным введением андрогена. Он также показал, проведя исследования на собаках, что продукция кислой фосфатазы снижается после андрогенной абляции. Затем он определил, что кастрация или введение эстрогена приводит к быстрому уменьшению увеличенной простаты у пожилых собак. Зная о том, что, помимо яичек, надпочечники также производят низкие уровни андрогенов, Ч. Хаггинс и У. Скотт установили, что двусторонняя адреналэктомия у мужчин, которые больше не реагировали на терапию орхиэктомией, может замедлить рост рака, но в конечном итоге опухоли снова начинали расти.

Антиандрогенные препараты стали появляться как ключевые в терапии РПЖ только позже. В 1960-х годах был открыт стероидный антиандроген ципротерон ацетат, который некоторое время использовался в терапии РПЖ. Позже были выявлены побочные эффекты этого препарата (гиперплазия ПЖ, снижение либидо и сексуальной функции), из-за которых от препарата стали постепенно отказываться.

В 1970-х годах был открыт препарат под названием флутамид, но одобрен к использованию он был только в 1989 году. Флутамид относится к группе

нестероидных антиандрогенов. Дополнительные нестероидные антиандрогены были разработаны позже: бикалутамид и нилутамид. Эти лекарственные средства не снижали либидо и не были причиной сексуальной дисфункции [51].

Окончательный вывод из многочисленных исследований был таким: хотя андрогенная абляция обеспечивает значительную паллиативную терапию для большинства пациентов, она не излечивает пациентов полностью.

За последние несколько десятилетий произошли значительные улучшения в хирургических и радиологических методах лечения локализованного рака простаты. Исторически сложилось так, что операция по поводу рака простаты первоначально выполнялась для облегчения симптомов непроходимости мочевыводящих путей, лишь позднее ее стали рассматривать как терапию для лечения РПЖ.

Существенное достижение произошло в 1983 году, когда Патрик Уолш разработал модифицированную технику радикальной позадилоной простатэктомии. Данный метод простатэктомии был разработан специально для увеличения контроля над возникающими во время операции кровотечениями. Этот подход позволил избежать повреждения сосудисто-нервных пучков, иннервирующих кавернозные тела полового члена, тем самым позволяя поддержать эректильную функцию и половую потенцию без ущерба для проведения операции достаточного объема.

Примерно во время разработки этой новой хирургической техники был открыт ПСА. Вскоре после его открытия ПСА был одобрен в качестве важнейшего маркера РПЖ. С появлением в 1980-х годах улучшенной УЗ-аппаратуры определение уровня ПСА в паре с использованием УЗИ в качестве диагностики были дополнены улучшенной хирургической техникой, что привело к резкому увеличению числа пациентов, у которых был диагностирован РПЖ и которым была проведена радикальная простатэктомия.

Альтернативой операции была предложена радиоизотопная терапия рака простаты. Но опять же данная процедура была лишь паллиативной.

Как уже упоминалось ранее, многие пациенты с РПЖ сначала реагировали на антиандрогенную терапию, но со временем у них развивалось андроген-независимое заболевание со смертельным исходом [68], что побудило исследователей протестировать цитотоксическую химиотерапию в качестве лечения гормонорезистентного рака простаты. Впоследствии было проведено большое количество исследований второй фазы, в которых были протестированы многочисленные химиотерапевтические препараты у пациентов с раком простаты на поздних стадиях.

Более свежие исследования полагались на снижение уровня ПСА в сыворотке как на главный индикатор ответа. Используя этот критерий, ряд комбинаций химиотерапевтов привели к снижению уровня сывороточного ПСА более чем на 50% у значительной части пациентов. После того, как подобные реакции были зарегистрированы в двух рандомизированных исследованиях с участием митоксантрона и кортикостероидов, это стало единственной на тот момент химиотерапевтической комбинацией, одобренной FDA для лечения метастатического рака простаты [84, 120].

Другие комбинированные методы лечения включали такие агенты, как эстрамустин, винкристин, этопозид, доксорубицин, а также таксаны (паклитаксел и доцетаксел). Новые клинические данные указывали на повышение выживаемости среди пациентов, получавших эти химиотерапевтические комбинации. Среди пациентов, получавших данное экспериментальное лечение, наблюдалось значительное снижение сывороточного ПСА [77, 78, 117].

1.3 Современная тактика лечения рака простаты, возможные подходы

Современные варианты лечения различаются в зависимости от степени прогрессирования заболевания, риска рецидива, а также от характеристик пациента, таких как возраст, сопутствующие заболевания и личные предпочтения. Решение по ведению пациента следует принимать только после обсуждения всех вариантов с мультидисциплинарной командой (включая урологов, онкологов-

радиологов, медицинских онкологов, патологов и радиологов) и после совместного рассмотрения баланса преимуществ и побочных эффектов каждого метода лечения с пациентом.

Активное наблюдение направлено на сокращение чрезмерного лечения пациентов, страдающих РПЖ низкого риска, без ущерба для возможностей излечения, тогда как бдительное ожидание (WW) — это консервативное лечение, которое используется для уменьшения неэффективного лечения ослабленных пациентов до возможного развития клинического прогрессирования, ведущего к симптоматическому лечению. В то время, когда активное наблюдение является вариантом лечения, бдительное ожидание — это всего лишь паллиативный метод. Выживаемость пациентов при использовании активного наблюдения составляет более 10 лет. Выживаемость пациентов, относящихся к группе бдительного ожидания, — менее 10 лет. Тактика активного наблюдения может быть использована только среди пациентов, страдающих РПЖ низкого риска, в то время как бдительное ожидание — среди пациентов, находящихся на любой стадии заболевания.

Решение о переходе на активное лечение основывается на изменении критериев включения (стадия заболевания, результаты биопсии). Использование изменения ПСА остается спорным из-за его слабой связи с прогрессированием стадии заболевания. Активное лечение также может быть начато по желанию пациента.

Целью радикальной простатэктомии является полное удаление опухоли при сохранении удержания мочи и по возможности потенции. Пациентам не следует отказываться в этой процедуре только на основании возраста, при условии, что их ожидаемая продолжительность жизни составляет не менее 10 лет и они осознают, что увеличение возраста напрямую связано с повышенным риском недержания мочи. Нервосберегающая радикальная простатэктомия может быть безопасно выполнена у большинства мужчин с локализованным РПЖ [16, 20, 61]. Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко и А.Д. Каприн на основании ретроспективного анализа 1763 пациентов, оперированных по поводу рака простаты, пришли к выводу, что,

помимо таких известных предикторов б/х рецидива, как стадия Т, уровень ПСА и степень дифференцировки аденокарциномы, также прогностически важным является процент положительных биоптатов [17].

В официальном систематическом обзоре подчеркивается, что до сих пор нет доказательств того, что один хирургический подход лучше, чем другой (открытый, лапароскопический или роботизированный). Робот-ассистированная простатэктомия связана с более низким количеством осложнений, связанных с проведением операции по сравнению с лапароскопической простатэктомией, хотя существует значительная методологическая неопределенность. Формальных различий в показателях недержания мочи или эректильной дисфункции, связанных с раком, не существует [113].

Лучевая терапия с повышенной дозой и модуляцией интенсивности, проводимая под визуальным контролем или без него, является золотым стандартом для дистанционной лучевой терапии, поскольку она менее токсична для пациента по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией [135]. Однако, независимо от техники и степени сложности, обеспечение качества играет важную роль в планировании и проведении лучевой терапии.

Хирургическое вмешательство и лучевая терапия рака простаты связаны с риском серьезных физиологических нарушений, включая недержание мочи, эректильную дисфункцию и нарушения в работе кишечника [3, 7, 8, 22, 37, 92]. В одном долгосрочном исследовании более 95% пациентов, страдающих РПЖ и перенесших операцию радикальной простатэктомии или лучевую терапию, предъявляли жалобы на сексуальную дисфункцию. Примерно 50% сообщили о нарушениях мочеиспускания или нарушениях в работе кишечника [90]. У пациентов, получающих гормональное лечение, могут наблюдаться такие побочные эффекты, как снижение либидо, приливы, ночная потливость, раздражительность и гинекомастия. В долгосрочной перспективе у пациентов, принимающих нестероидные антиандрогенные препараты, также увеличивается риск развития остеопороза, ожирения и диабета [80, 89, 116]. Хотя некоторые исследования показали повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний или

смерти, связанных с ними. Данные о применении гормональной терапии противоречивы. У мужчин, получавших АДТ, рекомендуется тщательный мониторинг факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [57].

1.4 Активное наблюдение за раком простаты

Тактика активного наблюдения появилась после того, как в 1998 году D'Amico предложил создать систему разделения пациентов с РПЖ на группы риска [47]. Данная тактика означает, что пациенту не требуется незамедлительного назначения лечения, он находится под наблюдением врачей с периодическим проведением скрининга. Активное наблюдение появилось в связи с тем, чтобы избежать чрезмерного лечения и, как следствие, снижения качества жизни у пациентов очень низкого и низкого онкологического риска. Первые масштабные исследования были выполнены с прошлого десятилетия. Впервые тактика активного наблюдения была описана в исследовании Choo и соавт., в котором 206 пациентов наблюдали с периодическими биопсиями простаты и исследованиями уровня ПСА в крови [67]. Безопасность активного наблюдения подтверждена в крупномасштабных исследованиях. Например, в исследовании Klotz и соавт. 993 мужчины наблюдались в течение 19 лет, у 55% пациентов не потребовалось лечения и у 2,8% развилось метастатическое заболевание [91].

1.5 Подбор пациентов для активного наблюдения

Согласно современной классификации, все пациенты с локализованным раком простаты подразделяются на следующие группы риска:

Очень низкий риск: стадия T1c-T2a, уровень общего ПСА в крови <7,5 нг/мл, значение по шкале Глисона ≤ 6 .

Низкий риск: стадия T1c-T2a, уровень общего ПСА в крови <10 нг/мл, значение по шкале Глисона ≤ 6 .

Низкий средний: стадия T2b, уровень общего ПСА в крови 10–15 нг/мл, значение по шкале Глисона ≤ 6 .

Высокий средний: стадия T2b, уровень общего ПСА в крови 15–20 нг/мл, значение по шкале Глисона ≤ 7 .

Высокий: стадия T2c, уровень общего ПСА в крови >20 нг/мл, значение по шкале Глисона ≥ 8 [1, 104].

В настоящий момент не существует единых критериев включения пациентов в группу активного наблюдения, но согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) 2018 года, для активного наблюдения (АН) подходят пациенты очень низкого и низкого онкологического риска.

Таким образом, для включения пациентов в протокол тактики активного наблюдения допустимыми являются: стадия T1c-T2a, уровень общего ПСА крови ≤ 10 нг/мл, значение по шкале Глисона ≤ 6 , число пораженных столбиков при биопсии предстательной железы ≤ 33 % [1, 11, 66].

На сегодняшний день имеются различные возможности для проведения биопсийной диагностики РПЖ: 12-точечная, сатурационная, когнитивная и фьюжн-биопсия. В 2000 г. Vabaian и соавт. предложили выполнять забор материала из 12 точек. FUSION-биопсия считается наиболее точным и достоверным методом [114]. Объясняется это тем, что во время забора биопсии одновременно используются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, что позволяет взять большее количество биоптатов из труднодоступных мест предстательной железы, вследствие чего возрастает возможность обнаружения раковых клеток. Впервые данная биопсия была описана в 2002 году Kaplan и соавт. [114]. В настоящий момент стандартным является использование 12-точечной биопсии под контролем ТРУЗИ [14].

1.6 Методы и протоколы активного наблюдения

Согласно исследованию Klotz L., этапами ведения пациентов на активном наблюдении являются [86]:

- 1) установление диагноза на основе данных FUSION- или 12-точечной биопсии;
- 2) измерение общего ПСА в крови раз в 6 месяцев;
- 3) пальцевое ректальное исследование 1 раз в год;
- 4) проведение подтверждающей биопсии для подтверждения диагноза;
- 5) проведение МРТ предстательной железы:
 - проведение МРТ, фьюжн-биопсии в случае обнаружения подозрительных очагов,
 - в случае отрицательных данных МРТ, низкой плотности ПСА, низкого объема опухоли возможна отмена проведения фьюжн-биопсии;
- 6) контрольные биопсии и/или МРТ через 2 года после постановки диагноза, затем раз в 3–5 лет по достижении пациентом 80-летнего возраста.

Европейская ассоциация урологов на данный момент еще не установила четкую периодичность выполнения данных шагов, поскольку исследований и данных для определения подходящей стратегии недостаточно [33]. В ходе активного наблюдения применяется такой метод, как пальцевое ректальное обследование, при котором врач может оценить состояние предстательной железы и проверить ее на наличие опухолевых узлов. Медицинский работник сравнивает результаты каждого ректального исследования и на основании этого может предположить наличие или отсутствие прогрессирования заболевания. Новые опухолевые узлы могут означать, что заболевание прогрессирует, и врач может назначить дополнительные тесты. Таким образом, пальцевое ректальное обследование является одним из инструментов для определения дальнейших шагов в тактике активного наблюдения, но не является самостоятельным методом диагностики прогрессирования [127]. Недавнее исследование показало, что мужчины, являющиеся носителями мутации BRCA2, имеют более высокий риск возникновения рака предстательной железы, а также тенденцию к более агрессивным формам заболевания [42]. Таким образом, целесообразно проведение генетического тестирования на наличие мутаций BRCA и дальнейшее более усиленное наблюдение за пациентами с выявленными мутациями.

1.7 Значение МРТ в стадировании рака предстательной железы и выборе больных на активное наблюдение

Среди всех неинвазивных методов визуализации МРТ является наиболее информативным исследованием в отношении мягких тканей в целом, и в стадировании рака простаты в частности [2, 9]. Еще в 2002 г. Ю.Г. Аляевым и Е.А. Безруковым с соавторами (Сибирский онкологический журнал) [5] была доказана высокая точность метода в идентификации наличия рака и определении стадии опухолевого процесса.

Мультипараметрическая МРТ по-прежнему предпочтительна для мужчин, где баланс между недостаточным диагнозом и гипердиагностикой способствует клиническому приоритету – не пропустить клинически значимый рак [28]. Эти пациенты включают мужчин с предыдущими отрицательными результатами биопсии с необъяснимым повышенным уровнем ПСА, а также тех, кто находится на активном наблюдении, у которых оценивается повышенный уровень ПСА или изменение клиничко-патологического статуса. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что бипараметрическая МРТ имеет диагностические характеристики, аналогичные мультипараметрической МРТ, что поддерживает ее использование в качестве альтернативы стандартному протоколу для обнаружения экстрапростатического распространения [53, 109].

Но тем не менее, в настоящее время все чаще используется мультипараметрическая МРТ. Данное исследование включает комбинацию T2-взвешенного изображения высокого разрешения и, по крайней мере, двух функциональных составляющие МРТ, таких как диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), динамическое усиление контраста (DCE), МР-спектроскопия (MRS) для повышения специфичности [65, 97]. Он направлен на обеспечение лучшего анатомического очертания, улучшенной специфичности в характеристике поражений и более надежной оценки в отношении ограничения опухоли органом. Ключевым вопросом является способность mp-MRI определить, какие виды рака Глисона 6 можно безопасно наблюдать (AS). Потенциал такого использования

основан на его способности выделять области агрессивного заболевания и улучшать стадирование путем выявления экстракапсулярного роста опухоли или наличие опухоли в передних или апикальных областях, которые нельзя надежно установить при пальцевом ректальном исследовании или стандартных систематических биопсиях [65]. Помимо улучшения прогнозов оперативного или аблятивного лечения, это также может улучшить отбор пациентов для активного наблюдения. Потенциальная роль mp-MRI для мониторинга пациентов на активном наблюдении также нуждается в дополнительных исследованиях [97]. Ценность биопсии под контролем МРТ растет и показывает более высокие цифры выявления клинически значимого рака, чем стандартная систематическая биопсия [97].

Исследования показали, что биопсия предстательной железы под контролем МРТ выявляет дополнительно 52% опухолевой ткани у пациентов с предыдущими отрицательными серийными биопсиями [102, 119]. МРТ-трансректальное ультразвуковое исследование (MR-TRUS), прицельная фьюжн-биопсия может выявить больше раковых образований, чем серийная трансректальная ультразвуковая (ТРУЗИ) биопсия, независимо от местоположения поражения.

Установление роли визуализации при начальных стадиях рака предстательной железы и определение сроков повторных визуализационных исследований еще предстоит определить в клинической практике. Неоднородность критериев включения в протокол активного наблюдения и отсутствие единого мнения относительно того, что следует понимать как радиологическое прогрессирование, являются основными проблемами, которые влияют на потенциальное влияние магнитно-резонансной томографии (МРТ) на протоколы активного наблюдения [44].

Мультипараметрическая МРТ позволяет обнаружить рак простаты, его локализацию и дальнейшую характеристику с точки зрения размера и стадии опухоли [44, 59, 71, 96, 123, 125, 126]. Мультипараметрическая МРТ может быть полезной в два этапа активного протокола наблюдения, в качестве базового

обследования при регистрации пациента [59, 71, 96, 123, 125, 126], и альтернативой последующей биопсии простаты во время активной программы наблюдения.

Резюмируя вышесказанное можно констатировать, что мультипараметрическая МРТ предстательной железы является ценным методом визуализации у пациентов, которым требуется прицельная биопсия простаты, поскольку она может идентифицировать более высокие стадии и объем рака простаты, чем систематическая 12-точечная биопсия простаты. Пациентам, которые считаются кандидатами на активное наблюдение за раком простаты, будет полезна мультипараметрическая МРТ, поскольку она позволяет лучше поставить первоначальный диагноз и снижает необходимость в повторных биопсиях. Мультипараметрическая МРТ – ценный инструмент для мониторинга пациентов, которые уже находятся под активным наблюдением, что снижает потребность в повторных биопсиях. Клинические руководства, основанные на фактических данных, предполагают, что МРТ, вероятно, станет новым методом сортировки для мужчин с подозрением на рак простаты.

1.8 Аблятивные методы лечения рака простаты низкого онкологического риска

Безусловно, смертность среди пациентов, находящихся под активным наблюдением, низка и составляет 0–1%, но из-за ошибок, присущих диагностической трансректальной биопсии, неясно, какие виды рака исходно относятся к промежуточному и высокому риску, и есть опасения, что откладываемая радикальная терапия может привести к прогрессированию заболевания и упущению возможности лечения. Кроме того, не следует недооценивать беспокойство и бремя повторных посещений больницы, тестов на ПСА и биопсии для отдельного человека и систем здравоохранения [70, 94, 124, 130]. Этим может объяснить, почему менее 8% подходящих пациентов в США и 39% соответствующих критериям в Великобритании выбирают активное наблюдение [81, 121]

В связи с вышесказанным стоит вопрос о варианте фокального лечения рака простаты. Фокальная терапия — это новый метод лечения локализованного рака простаты, направленный на снижение заболеваемости, наблюдаемой при радикальной терапии, при сохранении контроля над раком. Стратегии лечения фокальной терапией сводят к минимуму повреждение незлокачественной ткани, при этом приоритет отдается сохранению ключевых структур, таких как сосудисто-нервные пучки, внешний сфинктер, шейка мочевого пузыря и прямая кишка. Существует ряд абляционных технологий, которые могут доставлять энергию для разрушения раковых клеток в рамках стратегии фокальной терапии. Наиболее широко исследуются криотерапия и фокусированный ультразвук высокой интенсивности. Существующие радикальные методы лечения, такие как брахитерапия и дистанционная лучевая терапия, также могут применяться в очаговой форме. Функциональные результаты фокальной терапии в нескольких исследованиях фазы I и II были обнадеживающими, с низкими показателями недержания мочи и эректильной дисфункции. Тем не менее остаются противоречия в отношении фокальной терапии, особенно в отношении парадигм лечения, основанных на гипотезе индексного поражения, надлежащего отбора пациентов для фокальной терапии и того, как следует оценивать эффективность фокальной терапии [36, 43, 64, 88, 134].

Чтобы фокальная терапия была успешной, ключевыми требованиями являются способность точно и надежно идентифицировать все клинически значимые опухоли в простате, направлять энергию фокальной абляции на опухоль и оценивать обрабатываемую область для определения эффективности лечения. Не существует единого метода, отвечающего этим требованиям, хотя в настоящее время наилучшей практикой является сочетание биопсии и методов визуализации.

Криоабляция — это метод термической абляции, в котором используются трансперинеальные криозонды под контролем УЗИ для создания регулируемых зон быстрого охлаждения. Температура в зоне абляции может опускаться ниже -70°C . Гибель клеток надежно происходит при температуре -40°C и часто достигается при температуре -20°C или ниже [128].

Преимуществом криоабляции является точный мониторинг в реальном времени и возможность обрабатывать большие объемы тканей. Криоабляция имеет меньше ограничений по размеру предстательной железы и предлагает отличный выбор для лечения опухолей передних отделов.

Сфокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU) — это уникальная технология термоабляции, которая вызывает разрушение тканей без внутрипростатических зондов. Используя специальный зонд ТРУЗИ, HIFU достигает разрушения ткани за счет концентрации ультразвука сверхвысокой частоты в определенной точке внутри железы. Ткань-мишень поглощает этот УЗ-сигнал и разрушается в результате сочетания гипертермии и кавитации (механического разрушения) [69]. HIFU идеально подходит для заднемедиальных поражений небольших желез, где сохранение потенции является высоким приоритетом.

Необратимая электропорация (Нанонож) — это метод нетепловой абляции тканей с помощью иглы. Нанонож убивает клетки, создавая короткие интенсивные импульсы электрического поля через ткань с помощью специальных игл. Изменения электрического поля приводят к развитию нанопор в клеточных мембранах, что в конечном итоге приводит к клеточной дестабилизации и гибели клеток путем апоптоза [76].

Как метод нетепловой абляции, необратимая электропорация приводит к минимальному воздействию на ткань за пределами зоны абляции. Данные относительно эффективности IRE остаются ограниченными, и требуют дальнейшего изучения [85, 99].

Брахитерапия. В соответствии с рекомендациями Американского общества брахитерапии (ABS) [38, 39], Groupe Européen de Curiethérapie / Европейского общества радиационной онкологии (GEC / ESTRO) и Европейского общества радиационной терапии, брахитерапия является отличным вариантом лечения для пациентов всех групп риска рака простаты.

Существует 2 типа брахитерапии: LDR (Low dose rate) — низкодозная брахитерапия и HDR (High dose rate) — внутритканевое

высокодозное облучение. При технике LDR в предстательную железу под контролем УЗИ вводятся зёрна, радиоактивного йода I-125. Такое лечение проводится один раз. В мире LDR-брахитерапия применяется все реже и реже. На смену ей приходит высокодозная брахитерапия, при которой используется источник высокой мощности Ir-192 (Иридий). В частности, LDR-БТ заключается в постоянной имплантации закрытых источников (зёрен) в простату. HDR-БТ состоит из введения временного источника в целевые участки (который содержит раковые клетки) через удаленное устройство вторичной загрузки с использованием специальных катетеров, имплантированных в простату, и компьютерной оптимизации для точной распределение дозы.

LDR-БТ и HDR-БТ могут использоваться в качестве монотерапии для некоторых пациентов с низким риском рака простаты. Кроме того, предполагается, что ДЛТ в сочетании с брахитерапией, также известная как повышенное LDR-БТ или повышенное HDR-БТ, улучшают результаты у некоторых пациентов с промежуточным или высоким риском рака простаты.

Монотерапия LDR-БТ при низком онкологическом риске

Пациенты с низким онкологическим риском рака простаты, которые считаются подходящими кандидатами на лечение LDR-БТ, могут получить соответствующее лечение с помощью монотерапии LDR-БТ. Опубликованные исследования демонстрируют, что при достижении оптимальных дозиметрических параметров можно ожидать отличных долгосрочных онкологических результатов [2, 52, 95]. Согласно обзору, опубликованному исследовательской группой по результатам рака простаты, 10-летняя выживаемость FFBF для пациентов с заболеванием низкого риска, получающих монотерапию LDR-БТ, оценивается в > 86% [52]. Частота отдаленных метастазов рака простаты, специфической смертности от рака простаты (PCSM) и общей выживаемости (OS) у этих пациентов оценивается в <10%, <5% и > 85%, соответственно, через 10 лет после лечения [21, 52] и 3–4 степень токсичности встречаются у <4% пациентов.

Однако стоит отметить, что лучевая терапия (ДЛТ и брахитерапия) при раке простаты пагубно влияет на мочевыделительные, сексуальные и кишечные

функции [54]. Данный метод лечения может вызывать выраженные дизурические симптомы (поллакирурия, странгурия) и ректальные симптомы (тенезмы, гематохезия) [56, 111]. Эти симптомы могут наблюдаться как во время лечения, так и сразу после него. В ретроспективном обсервационном исследовании 143 пациентов с локализованным раком простаты после брахитерапии 13,2% пациентов сообщили о симптомах недержания кала, влияющих на повседневную активность, в течение 2 лет наблюдения [87].

1.9 Активное лечение

Согласно рекомендациям Европейского общества урологов, переход к активному лечению должен осуществляться на основании результатов дополнительной биопсии: количество баллов по шкале Глисона, процент поражения столбиков биоптата или явное увеличение стадии [108]. В то же время не выявлено корреляции между прогрессированием стадии и увеличением плотности ПСА, что не позволяет использовать данный параметр в качестве диагностики прогрессирования заболевания [62]. Таким образом, критериями для перехода к активному лечению являются увеличение значений по шкале Глисона ≥ 7 и прогрессирование стадии выше T2.

Предпочтительными методами для активного лечения на сегодняшний день являются: радикальная простатэктомия, брахитерапия и фокальная терапия. Метод активной терапии выбирается лечащим врачом. Перспективным вариантом является фокальная терапия, поскольку воздействие происходит не на весь орган, а лишь на пораженную часть, что обеспечивает минимальную инвазивность и меньший риск нежелательных явлений. В клинических рекомендациях фокальная терапия названа перспективным методом лечения, однако она может быть назначена пациентам только в рамках клинических исследований [99]. По данным систематического обзора, представленного M. Valerio и соавт. в 2017 г., в котором были проанализированы более 3 тысяч пациентов с раком простаты, проходивших лечение методами фокальной терапии в период с 1995 по 2015 гг., онкологическая

эффективность данного метода остается недоказанной в силу отсутствия достоверных масштабных сравнительных исследований с такими стандартными методами лечения, как радикальная простатэктомия и брахитерапия [32].

1.10 Преимущества активного наблюдения

Преимуществами активного наблюдения являются, в первую очередь, повышение качества жизни пациентов, страдающих раком простаты низкого риска, и возможность отсрочить операцию. Такой подход приводит к снижению количества операций у пациентов, страдающих медленно прогрессирующей формой заболевания РПЖ. Так, только у 5% – 10% пациентов, страдающих раком простаты низкой степени риска, выявляется прогрессирование заболевания [1, 29, 30].

У большинства пациентов РПЖ низкого риска прогрессирует медленно и при жизни пациента может так и не дать о себе знать. В некоторых случаях проходит от трех до десяти лет (или больше), пока развитие опухолевого заболевания достигнет точки, в которой нужно начинать активное лечение. Патологоанатомы у более половины скончавшихся мужчин в возрасте после 60 лет находят небольшие очаги рака простаты, которые при жизни не были диагностированы и никак не сказывались на здоровье пациента.

С каждым годом все больше врачей выбирают активное наблюдение как тактику ведения того или иного пациента [34]. Активное наблюдение не означает игнорирование заболевания. Если есть возможность безопасно отложить лечение, при этом проходя систематические скрининги, пациенты смогут в этот период избежать побочных эффектов, вызванных различными методами лечения РПЖ (хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое, гормональное), которые значительно влияют на качество жизни пациента. Но в то же время без промедления начать необходимое для пациента лечение при изменениях в активности опухоли [45].

Доступ к полной информации, новым исследованиям и достижениям в лечении рака простаты позволяет докторам с большей уверенностью выбирать активное наблюдение. Например, если комплексное генетическое исследование показывает, что рак неагрессивен и/или ПЭТ-диагностика простаты не обнаружила признаков распространения рака за пределы простаты, активное наблюдение является оправданным выбором [34].

Если в ходе скрининга будут обнаружены какие-либо изменения, врач предложит пересмотреть подход и перейти к активному лечению. Также сами пациенты могут инициировать переход к активному лечению в любой момент, независимо от результатов обследований.

Поэтому в настоящее время появляется все больше докторов, которые считают наиболее оптимальным решением лечение только того рака, который имеет явную тенденцию к прогрессии [1].

Риск осложнений (лимфоцеле, недержание мочи, эректильная дисфункция, другие последствия) при гормональной, лучевой терапии или хирургическом лечении не оправдан, в особенности если диагноз поставлен у мужчин в возрасте от 70 до 75 лет [73, 103].

Учитывая, что пациенты, которым ставят диагноз РПЖ, – это в своем большинстве пожилые люди, резко возрастает риск интраоперационных, а также ранних и поздних послеоперационных осложнений. Общий объем кровопотери при открытой РПЭ составляет от 0,3 до 1,5 литра. Объем кровопотери при РПЭ в основном связан с двумя показателями: вид операции и опытность хирурга, проводящего операцию. Наиболее распространенные травмы: повреждение запирающих артерий и вен, а также пересечение ДВК [73, 103].

Тазовая лимфаденэктомия является часто обязательным компонентом радикальной простатэктомии. Она сопровождается удалением большого объема тканей и пересечением лимфатических сосудов, которые не перевязываются. Это приводит к скоплению серозной и лимфатической жидкости и образованию лимфоцеле [103].

Эректильная дисфункция развивается из-за повреждения сосудисто-нервных пучков. В свою очередь, эректильная дисфункция может вызывать ряд других серьезных осложнений: неудовлетворенность сексуальной жизнью, стресс, депрессии, снижение самооценки, проблемы в отношениях [83, 103].

Недержание мочи после проведенной РПЭ может быть ортостатическим, стрессовым, реже тотальным. К отягощающим факторам развития недержания мочи после РПЭ относятся: возраст больного, исходное нарушение функции нижних мочевыводящих путей, например, при нейрогенном мочевом пузыре, перенесенные ранее трансуретральная резекция предстательной железы или другие оперативные вмешательства, при которых затрагивается сфинктерный механизм [10, 103].

1.11 Сравнение функциональных и онкологических результатов при активном наблюдении и после радикальных методов лечения

От выбора тактики лечения зависит не только дальнейшее качество жизни пациента, но и возможные риски прогрессирования рака простаты. Так по результатам множества исследований известно, что радикальная простатэктомия влияет на качество жизни пациентов, как в психологическом, так и физическом аспекте [19]. В связи с этим выделяют основные неблагоприятные последствия радикального метода лечения, такие как сексуальная дисфункция и проблемы с мочеиспусканием [110].

Утрата эректильной функции имеет физиологические и психологические последствия для качества жизни мужчин, а также их партнеров. Так как активное наблюдение является наиболее малоинвазивным методом лечения рака простаты низкого риска, есть возможность длительного поддержания эректильной функции у мужчин, тем самым улучшая качество жизни пациентов. Сравнение активного наблюдения с радикальной простатэктомией показало, что у мужчин на активном наблюдении более приемлемые показатели в сексуальной сфере [19, 105]. В другом исследовании, где сравнивались активное наблюдение, брахитерапия и

лапароскопическая простатэктомия, было выявлено снижение сексуальной функции у 30% пациентов на активном наблюдении, у 59% пациентов, перенесших брахитерапию, и у 71% пациентов, которым была выполнена лапароскопическая простатэктомия [112].

Аналогичным образом в подобных статьях, в которых исследовалось качество жизни мужчин с локализованным раком простаты, сексуальное функционирование было значительно лучше ($p < 0,01$) у лиц на активном наблюдении, в частности, у них были более высокие оценки эректильной функции по сравнению с группой пациентов после радикальной простатэктомии или лучевой терапии [100, 118]. Однако исследования демонстрируют, что на протяжении продолжительного периода альтернативные методы лечения могут обеспечивать аналогичный уровень качества жизни в контексте сохранения полноценного сексуального функционирования. Punnen и соавт. (2013) провели продольное исследование, в котором сравнивали активное наблюдение с различными методами лечения (радикальная простатэктомия, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия и терапия первичной андрогенной депривации) для изучения долгосрочного качества жизни [2]. Результаты показали, что качество жизни со временем выравнивается. Например, несмотря на первоначальное снижение качества жизни у большинства мужчин, участвовавших в исследовании, и снижение сексуальной функции в течение первых двух лет среди всех форм лечения, в последующем наблюдалось минимальное изменение данных показателей с трех до десяти лет наблюдения.

Очевидны данные обзора, в котором изучалось качество жизни мужчин, страдающих раком простаты [41]. Результаты показали, что через три года у пациентов, которым была проведена радикальная простатэктомия или ДЛТ, снизилась сексуальная функция и увеличилось недержание мочи по сравнению с теми, кто находился на активном наблюдении. Инвазивный характер хирургии и воздействие радиации имело гораздо больше негативных последствий, чем активное наблюдение для физиологического функционирования мужчин, страдающих раком простаты. Снижение сексуального функционирования и

усиление недержания мочи при радикальных методах лечения отмечались в большинстве результатов, указанных в текущем обзоре. Подобные результаты были отображены в двухлетнем исследовании, также опубликованном после обзора, в котором изучалось влияние радикальной простатэктомии, лучевой терапии, брахитерапии и активного наблюдения на людей, страдающих локализованным раком простаты [19, 40, 58].

Выбор тактики лечения оказывает особое влияние и на психологическое состояние пациента. Так, в нескольких исследованиях изучалась корреляция между методом лечения рака простаты и случаями депрессии и тревожности. Среди подобных исследований в пяти изучались тревога и депрессия, а в одном – только тревога. В двух исследованиях не было обнаружено значительных различий в уровнях тревожности и депрессии между мужчинами, которым проводилось активное наблюдение, и теми, кто прошел немедленное радикальное лечение [26, 60]. В статьях данного интегративного обзора изучалось влияние активного наблюдения и других форм лечения рака простаты, таких как брахитерапия, радикальная простатэктомия, радикальная лучевая терапия и фокальная криоабляция [50, 101]. Donovan и соавт. (2016) сравнили активное наблюдение с радикальной простатэктомией и радикальной лучевой терапией и не обнаружили существенных различий в уровне тревожности и депрессии между группами [101]. Более того, систематический обзор психологического благополучия и качества жизни пациентов при различных методах лечения рака простаты, проведенный Carter и соавт. (2015), не выявил снижения психологического благополучия мужчин на активном наблюдении [131].

Качество жизни у мужчин после местного лечения может ухудшиться, вероятно, в связи с тем, что первоначально у большинства из них рак простаты протекает бессимптомно, с присоединением в дальнейшем симптомов. По данным Bergman J. и Litwin M.S., активное наблюдение может вызывать неблагоприятные психологические последствия, такие как беспокойство и стресс, в результате чего по крайней мере 30% мужчин будут лечиться с прогрессирующим заболеванием в первые годы активного наблюдения [31, 46]. Однако исследование Wilcox C.B. и

соавт. указывает на повышение беспокойства по поводу лечения, связанного с задержкой терапии при активном наблюдении, несмотря на уменьшение физических неблагоприятных последствий, таких как эректильная дисфункция и нарушение мочеиспускания, наблюдаемых при других методах лечения [133].

В целом можно говорить о том, что активное наблюдение оказывает менее негативное влияние на качество жизни по сравнению с другими формами лечения рака простаты. Возможно, снижение негативного воздействия при активном наблюдении на функциональное и психологическое состояние пациентов связано с субъективной оценкой пациентов собственного онкологического статуса. Мужчины, страдающие раком простаты низкого риска, также могут воспринимать свое здоровье и диагноз как менее тяжелое, чем люди с прогрессирующим раком простаты. Положительное восприятие здоровья может быть фактором, способствующим тому, как они оценивают свои симптомы или даже сообщают о наличии симптомов. Мысль об операции, химиотерапии и лучевой терапии, а также о периоде выздоровления и возможных осложнениях, безусловно, может вызывать беспокойство у любого человека. Более того, поскольку рак простаты диагностируется, как правило, у мужчин старшего возраста, именно этот пожилой возраст может привести к улучшению взглядов на жизнь. Снижение неблагоприятных последствий от активного наблюдения указывает на его использование в качестве варианта лечения рака простаты низкого риска с ограниченным влиянием на качество жизни. Всего в нескольких статьях указывалось на негативное влияние на функциональное и психологическое состояние пациентов под активным наблюдением [27, 58, 63, 74, 115], в то время как ограниченное число статей сообщало об отсутствии изменений в факторах качества жизни для данных пациентов [75, 106]. Результаты большинства исследований на данную тему продемонстрировали ухудшение качества жизни пациентов с раком простаты, перенесших радикальную простатэктомию, лучевую терапию или химиотерапию, в частности, сообщалось об эректильной дисфункции, недержании мочи, расстройстве кишечника, беспокойства и депрессии. Результаты

соответствовали дополнительным исследованиям, в которых оценивалось влияние различных форм лечения рака простаты на качество жизни человека.

Тактика лечения влияет как на качество жизни пациентов, так и на возможный риск прогрессирования рака простаты и смертность. На сегодняшний день наиболее достоверным подтверждением рецидива заболевания и его прогрессирования остается измерение простатспецифического антигена (ПСА) [129]. В исследовании, где сравнивались методы лечения при помощи высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука, криотерапии, брахитерапии и активного наблюдения, показатели биохимической безрецидивной выживаемости через 24 месяца составили 81,8%, 85%, 93,9% и 93,3% соответственно. Активное наблюдение в данном случае показывает довольно высокий процент выживаемости относительно абляционных методов лечения [132].

В длительном проспективном исследовании, проведенном с 1995 по 2018 гг., на когорте, состоящей из 1818 пациентов, пришли к выводу, что активное наблюдение является безопасным подходом к ведению пациентов с раком простаты низкого онкологического риска. Так, в данном исследовании за 10 и 15 лет суммарный показатель смертности или метастазирования у пациентов на активном наблюдении составил <1% [35].

Таким образом, проанализировав данные об эпидемиологии и лечении РПЖ, опубликованные в научной литературе за последние годы, можно отметить, что активное наблюдение представляет собой особое планирование лечения, где важно попытаться выбрать правильное время для целесообразного лечения после достижения ранее установленных пороговых значений, указывающих на прогрессирование заболевания, чтобы сохранить качество жизни и избежать рисков осложнений, связанных с другими радикальными методами лечения [15].

Важно отметить, что в целом больные, находящиеся на активном наблюдении, имели более высокие баллы при оценке сексуальной сферы жизни на основании использованных опросников, функционирования мочевого пузыря и кишечника, а также более низкие уровни тревоги и депрессии. Тем не менее были работы, где отмечалось, что небольшое число больных, находящихся на активном

наблюдении, указывали на более высокий уровень тревоги и депрессии и более низкие уровни сексуального функционирования, функции мочевого пузыря и кишечника. Учитывая вышесказанное, мы решили провести исследование по оценке качества жизни у больных после радикальной простатэктомии в сравнение с теми пациентами, которые находятся на активном наблюдении при низком онкологическом риске рака простаты, с целью оптимизации подхода к данной группе пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

В диссертационной работе представлен сравнительный анализ пациентов с раком простаты низкого онкологического риска. Пациенты были распределены нами на две группы в зависимости от тактики лечения: I группа включала пациентов, перенесших радикальную простатэктомию; II группа – больных, находящихся на активном наблюдении. Детально характеристики каждой из групп будут рассмотрены в соответствующем разделе диссертации. В группу активного наблюдения было включено 40 больных, в группу больных, перенесших радикальную простатэктомию, – 44 пациента, что было статистически сравнимо (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Распределение пациентов по тактике ведения

2.2 Критерии включения/невключения/исключения

Критерии включения:

- пациенты в возрасте 50–75 лет с диагнозом «ацинарная аденокарцинома предстательной железы» (верифицированная при биопсии простаты минимум из 12 точек);
- подписание пациентом информированного согласия, подтверждающего понимание им хода исследования и его согласие на участие в исследовании;
- соответствие низкому онкологическому риску – одновременное выполнение следующих условий: стадия заболевания T1-T2a, уровень ПСА < 10 нг/мл, балл по ISUP = 1 (сумма баллов по Глиссону: 3+3=6);
- опухолевое поражение не более 33% столбиков.

Критерии невключения:

- предшествующее лечение по поводу рака простаты;
- наличие других злокачественных заболеваний простаты (протоковая карцинома, саркома);
- другое сопутствующее онкологическое заболевание;
- терапия ингибиторами 5 α -редуктазы.

Критерии исключения:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- желание пациента выполнить хирургическое лечение рака простаты;
- прогрессия рака простаты (выход из критериев низкого онкологического риска).

Базовые характеристики пациентов в обеих группах представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Базовые характеристики пациентов в обеих группах

Средние показатели	I группа Активное наблюдение (n=40)	II группа РПЭ (n=44)
Возраст, годы	62,3 ($\pm 5,2$)	63,1 ($\pm 4,7$)
ИМТ	24,4 ($\pm 3,9$)	23,9 ($\pm 3,9$)
ПСА, нг/мл	6,98 ($\pm 2,92$)	7,1 ($\pm 2,31$)
Индекс Чарлсона	2,1 ($\pm 0,6$)	2,3 ($\pm 0,5$)

Средний возраст пациентов, находящихся под активным наблюдением, составлял $62,3 \pm 5,2$ года, а в контрольной группе – $63,1 \pm 4,7$ года. По этим данным можно сделать вывод, что по возрасту обе группы статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Так как избыточная масса тела пациентов может оказывать влияние на уровень качества жизни, у каждого пациента на первом этапе исследования был измерен индекс массы тела. Подсчитанное среднее значение ИМТ в I группе составило $24,4 \pm 4,1$ а во II – $23,9 \pm 3,9$. По данному показателю группы также статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Сравнение возраста и ИМТ пациентов обеих групп

Всем пациентам в процессе исследования многократно определяли уровень общего ПСА в крови. На момент включения пациентов в исследование в группе активного наблюдения среднее значение данного показателя составляло 6,98 ($\pm 2,92$), а во второй – 7,15 ($\pm 2,31$), следовательно, группы статистически не отличались ($p > 0,05$). В последующем общий ПСА определялся среди пациентов обеих групп каждые 3 месяца. На диаграмме ниже (Рисунок 3) представлено распределение всех пациентов по уровню общего ПСА.

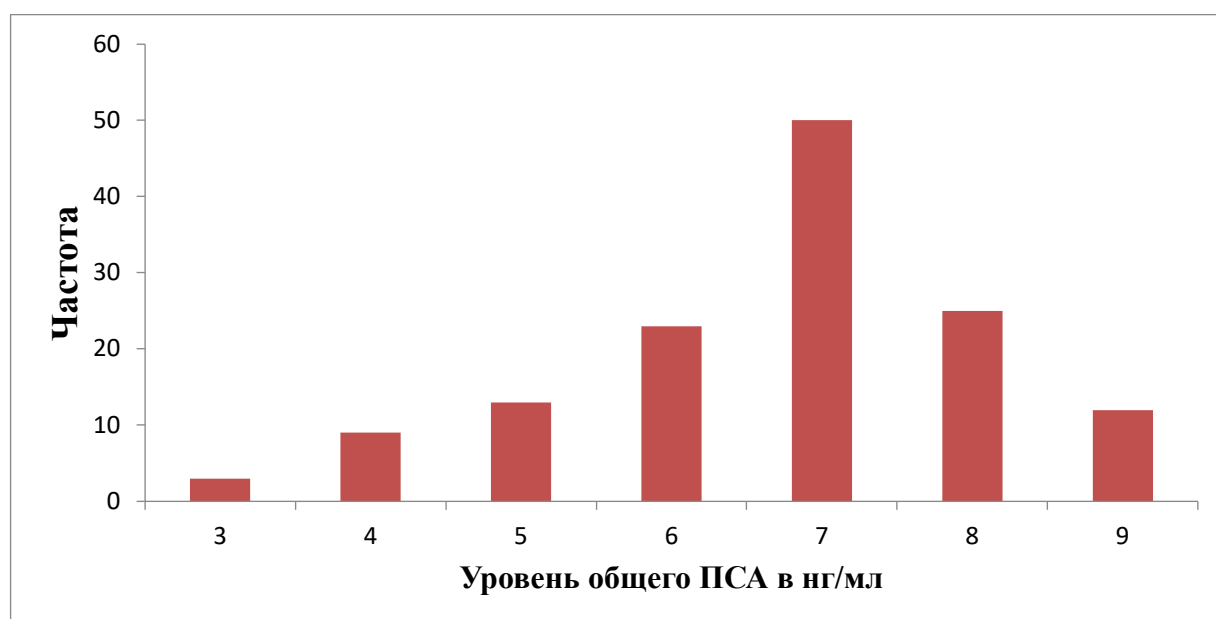


Рисунок 3 – Частота уровня общего ПСА среди пациентов обеих групп

Каждому пациенту перед началом исследования проводилась биопсия предстательной железы, по результатам которой решался вопрос о включении пациента в исследование. При определении опухолевого поражения более 33% столбиков пациенты не включались в исследование. Так, в группе активного наблюдения процент поражения биоптатов составил $27,2 \pm 3,2\%$, во второй группе – $27,8 \pm 4,5\%$. На диаграмме ниже (Рисунок 4) представлено распределение пациентов обеих групп по проценту поражения биоптатов.

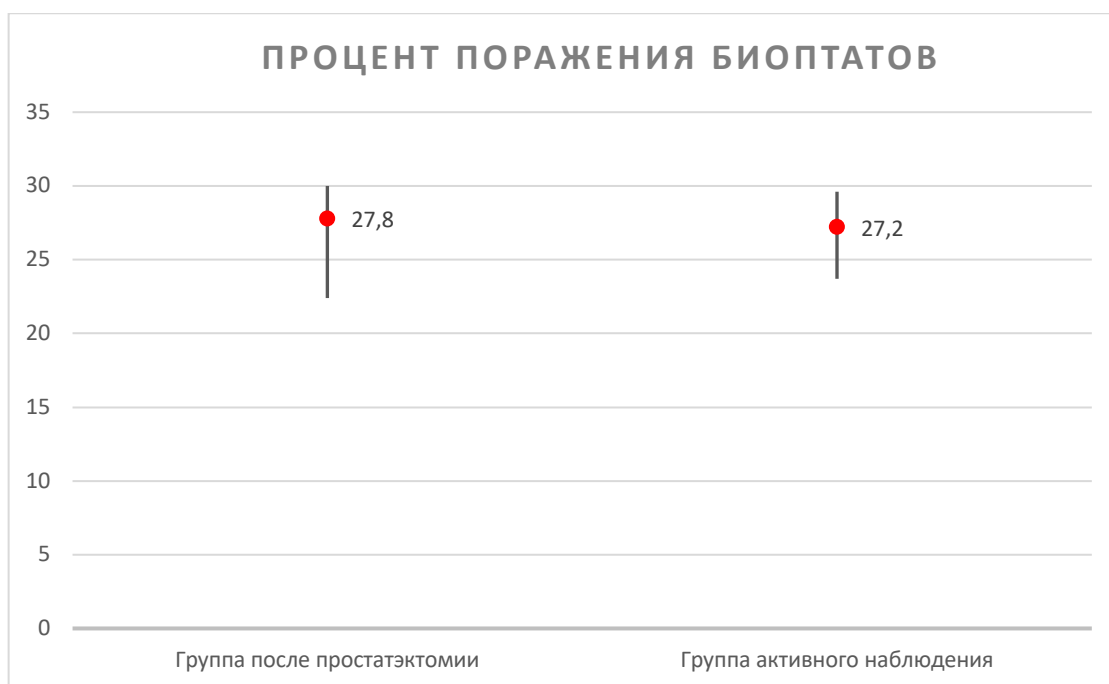


Рисунок 4 – Сравнение процента поражения биоптатов в контрольной группе и группе активного наблюдения

2.3 Методы оценки качества жизни

Основная цель диссертационной работы состояла в осуществлении сравнительной оценки качества жизни в двух группах пациентов. С этой целью были использованы такие шкалы, как EPIC, SF-36, МИЭФ-5, IPSS. Пациенты в обеих группах заполняли данные опросники каждые полгода в течение 24 месяцев наблюдения. По результатам этих опросников проводился сравнительный анализ качества их жизни.

Сохранение эректильной функции приобретает особое значение в гарантировании пациентам высокого уровня качества жизни. В этой связи для измерения уровня эректильной функции все пациенты заполняли стандартный опросник, рекомендованный ВОЗ, IIEF-5 (Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5), где 0 – полное отсутствие половой жизни, от 5–10 баллов – умеренная эректильная дисфункция, от 16–20 баллов – эректильная дисфункция легкой степени, от 21–25 баллов – отсутствие эректильной дисфункции.

На момент начала исследования средние показатели опросника МИЭФ-5 составили в группе активного наблюдения 18,8 ($\pm 4,2$), в контрольной группе – 19,0 ($\pm 5,1$). По данным результатам можно сделать вывод, что в обеих группах на первом этапе исследования среди пациентов наблюдалась эректильная дисфункция легкой степени (Рисунок 5).

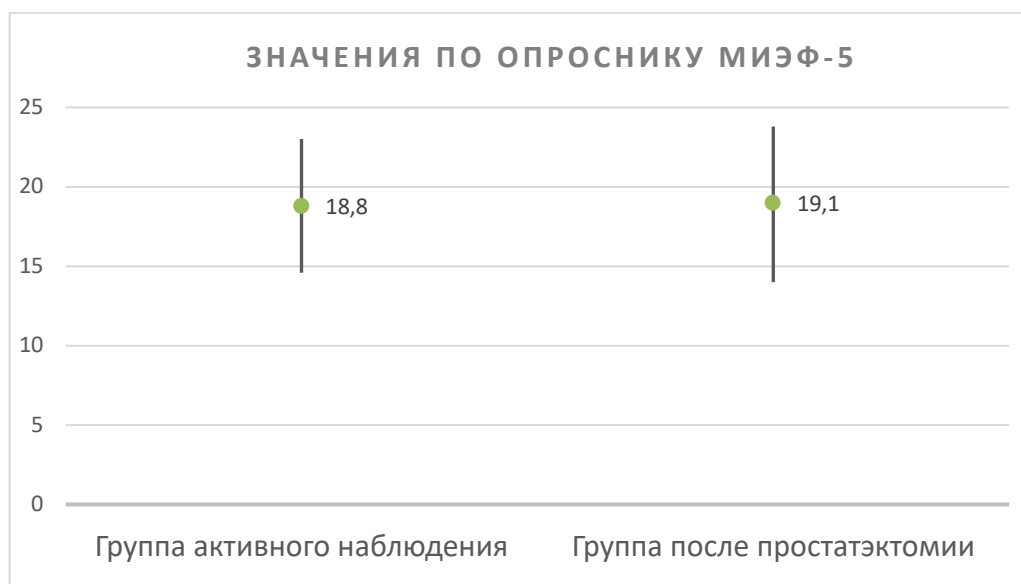


Рисунок 5 – Сравнение результатов опросника МИЭФ-5 среди пациентов обеих групп

Для неспецифической оценки качества жизни пациентов применялся широко используемый опросник SF-36 (ShortForm 36 MedicalOutcomesStudy). С помощью опросника SF-36, состоящего из 36 вопросов, можно оценить уровень удовлетворенности пациентов теми сферами жизнедеятельности, которые зависят от состояния здоровья. В начале исследования по данному опроснику среди пациентов первой группы средние значения психологического (ПК) и физического компонентов (ФК) здоровья составили 62,5 ($\pm 8,9$) и 55,9 ($\pm 8,5$) соответственно, а среди пациентов контрольной группы – 63,2 ($\pm 11,5$) и 57,1 ($\pm 9,8$) соответственно. Данные показатели указывают на высокий уровень удовлетворения качеством жизни в области как психологического, так и физического благополучия у пациентов обеих групп (Рисунок 6).

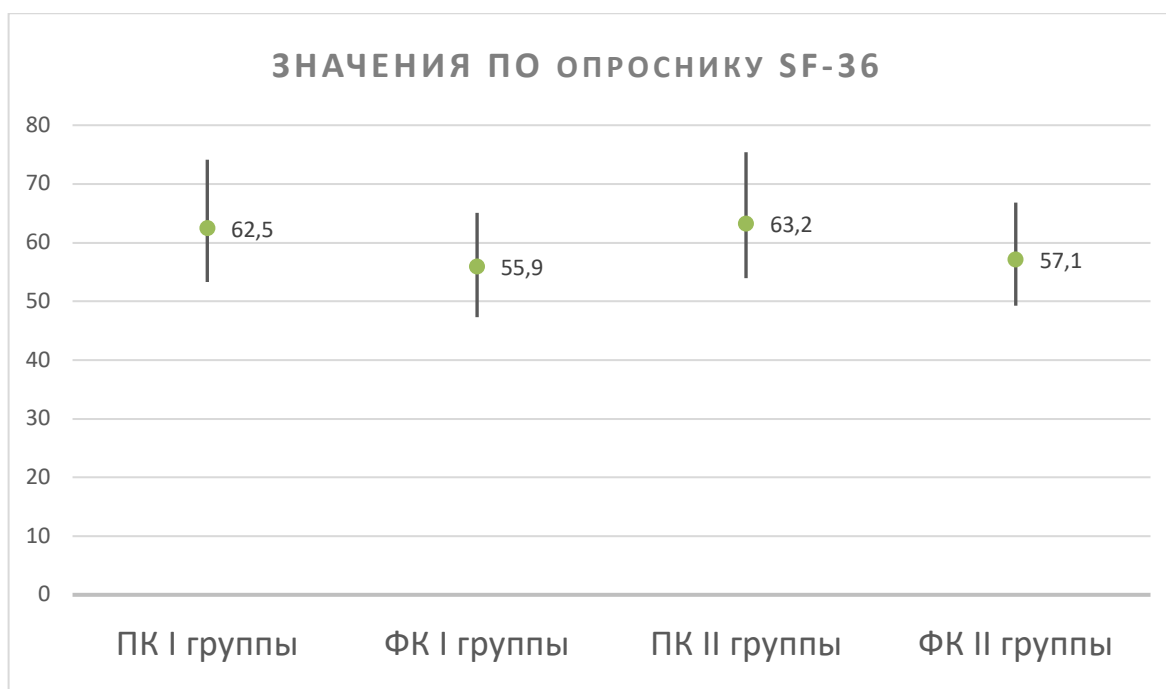


Рисунок 6 – Значения опросника SF-36 в обеих группах на момент начала исследования

Оценка степени выраженности нарушений мочеиспускания проводилась с применением международной шкалы оценки простатических симптомов IPSS (International Prostatic Symptom Score). По данному опроснику набранные пациентом на основании жалоб 0–7 баллов указывают на незначительные нарушения мочеиспускания, 8–19 баллов говорят об умеренных нарушениях, а 20–35 баллов – о тяжелых нарушениях мочеиспускания. В нашем исследовании средние баллы в первой группе составили $9,3 \pm 2,4$, а во второй – $9,1 \pm 2,1$, что свидетельствует об умеренных нарушениях мочеиспускания среди пациентов в обеих группах на момент начала исследования. Особое значение имели результаты опросника EPIC-26 (Expanded Prostate Cancer Index Composite), специально разработанного для оценки качества жизни пациентов с раком простаты. Опросник включает 26 вопросов о нарушениях функций мочеиспускания, дефекации, эректильной и гормональной функции. Подсчитанные в каждом разделе баллы по специальной шкале переводятся в общий балл от 0 до 100, при этом чем выше балл, тем выше удовлетворенность пациента исследуемой функцией и, соответственно, тем выше качество жизни. Так, средний балл по данному опроснику на первом этапе в группе после простатэктомии составил $53 (\pm 5,4)$, а в группе активного

наблюдения – 56 ($\pm 5,1$) на момент начала исследования. Эти баллы указывают на умеренную удовлетворенность пациентов обеих групп важными функциями жизнеобеспечения и качеством жизни (Рисунок 7).

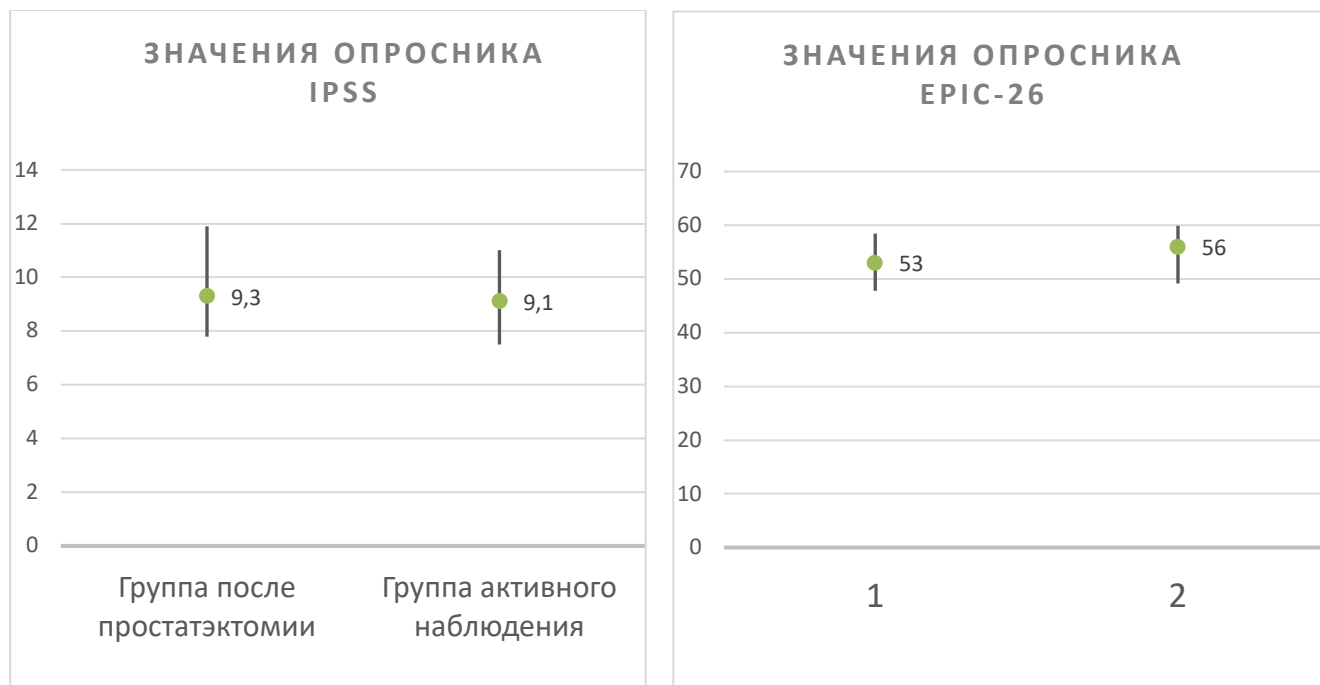


Рисунок 7 – Сравнение значений по опросникам IPSS и EPIC-26 в обеих группах на момент начала исследования

Все пациенты проходили все перечисленные опросники в начале исследования и каждые 6 месяцев после начала исследования. По их результатам оценивалась динамика качества жизни пациентов в обеих группах.

2.4 Сравнение ранних онкологических результатов

С целью оценки ранних онкологических результатов в работе была подсчитана доля пациентов, перешедших от активного наблюдения к активному лечению в основной группе, и доля пациентов с биохимическим рецидивом в контрольной группе. В процессе исследования важным оцениваемым параметром считался общий ПСА, начальные значения которого приведены в предыдущем параграфе. При помощи данного показателя оценивались ранние онкологические

результаты. Так, биохимическим рецидивом считалось повышение ПСА общего выше 0,2 нг/мл через 3 месяца или более после оперативного лечения.

2.5 Особенности включения пациентов в исследование для группы активного наблюдения

Все пациенты с первично диагностированным раком простаты, находящиеся на амбулаторном наблюдении, оценены на предмет соответствия критериям включения в исследование. С каждым пациентом проведена беседа о возможных вариантах лечения, подробно объяснены их преимущества и риски. У пациента была возможность задать все интересующие его вопросы. В случае выбора пациентом метода активного наблюдения было предложено участвовать в исследовании, внимательно прочитать и подписать информированное добровольное согласие на участие.

Для корректного стадирования онкологического процесса и уверенности в безопасности активного наблюдения пациентам были проведены следующие исследования (если они не были выполнены ранее): анализ крови на ПСА общ, пальцевое ректальное исследование и МРТ малого таза с контрастированием. Если срок после биопсии простаты составлял менее 2 месяцев, МРТ было выполнено только по истечении данного срока. При наличии указанных исследований, выполненных в других лечебно-диагностических учреждениях, в работе были использованы их результаты. В случае, если биопсия предстательной железы выполнялась в другом учреждении, проводился пересмотр стеклопрепаратов на кафедре патологической анатомии Сеченовского Университета (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели, которые учитывались в основной группе

Показатель	Описание	Тип
ID	Шифровочный код пациента	Порядковый
Возраст	Сколько полных лет на момент включения в исследование	Порядковый

Продолжение Таблицы 2

Дата рождения	Формат: 01.01.2000	Номинальный
Стадия опухоли	0=cT1a, 2=cT1b, 3=cT1c, 4=cT2a	Номинальный
Вид биопсии	0=стандартный трансректальная, 1=сатурационная, 2=фьюжн+сатурационная	Номинальный
Количество биоптатов	Общее количество биоптатов при первичной биопсии	Количественный
Количество положительных биоптатов	Количество биоптатов с аденокарциномой при первичной биопсии	Количественный
Объем простаты	Объем по данным МРТ (или ТРУЗИ), см ³	Количественный
ПСА общ	Уровень ПСА крови, нг/мл	Количественный
ПСА своб/ПСА общ	Соотношение свободного к общему ПСА, %	Количественный
ТРУЗИ	0=нет подозрительных участков, 1=есть подозрительный участок	Номинальный
SF-36	Балл по опроснику	Номинальный
EPIC	Балл по опроснику	Номинальный
IPSS	Балл по опроснику	Номинальный
МИЭФ	Балл по опроснику	Номинальный
ПРИ	0 – нет пальпируемых участков; 1 – единичный пальпируемый узел; 2 – множественный пальпируемые узлы	Номинальный
Pi-RADS 2	Наибольший балл по шкале Pi-RADS 2	Номинальный
Qmax	Максимальная скорость мочеиспускания при урофлоуметрии	Количественный
Qmed	Средняя скорость мочеиспускания при урофлоуметрии	Количественный
Остаточная моча	Объем остаточной мочи, мл	Количественный
Сахарный диабет	0 – нет; 1 – да, без терапии; 2 – да, на таблетированной терапии; 3 – да, на инсулине	Номинальный
Курение	0 – никогда; 1 – в анамнезе; 2 – в настоящее время	Номинальный
Наследственность	0 – у родственников не было рака простаты; 1 – у родственников был рак простаты	Номинальный

Продолжение Таблицы 2

BRCA	0 – отсутствие мутации в генах BRCA1/BRCA2; 1 – наличие мутации в генах BRCA1/BRCA2	Номинальный
Индекс коморбидности Чарлсона	Балл по шкале оценки коморбидности	Номинальный

2.6 Процедура активного наблюдения

На протяжении периода наблюдения проводился анализ крови на ПСА каждые 3 месяца. Раз в полгода, независимо от уровня ПСА, выполнялось контрольное пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование. Также пациенты заполняли общепринятые опросники по качеству жизни (SF-36, EPIC), мочеиспусканию (IPSS) и эректильной функции (МИЭФ).

Через 6 месяцев от начала наблюдения пациентам было выполнено контрольное МРТ малого таза с контрастированием, по результатам которого принималось решение о выполнении биопсии простаты и необходимости дообследования пациента. Через 12 месяцев от начала наблюдения всем пациентам была выполнена подтверждающая биопсия простаты, чтобы убедиться в установленной ранее степени злокачественности рака. Последующее контрольное МРТ малого таза и биопсия проводились 1 раз в год или при наличии признаков прогрессирования рака (появление новых пальпируемых образований или несомненное увеличение в размерах существующих, период удвоения ПСА – менее 3 лет). Цель выполнения биопсии – своевременно выявить случаи изменения степени злокачественности опухоли (Таблица 3).

Пациентам было рекомендовано выполнение генетического анализа на наличие мутаций в BRCA1 и BRCA2. Данные мутации могут быть связаны с повышенным риском быстрого прогрессирования рака у молодых пациентов. Однако предполагалось, что в случае выявления мутации протокол наблюдения не будет изменен, так как представленный протокол обеспечивал своевременное

выявление случаев прогрессирования. Таким образом, данные по мутациям BRCA1/2 были бы использованы только в статистических расчетах, однако как мы описали выше, мутаций данного гена выявлено не было.

Таблица 3 – Процедуры активного наблюдения

Время	Процедура	Результат
-30 – -1 день (месяц до начала исследования)	Комплексное обследование по поводу рака простаты: анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, МРТ малого таза с контрастированием, урофлоуметрия, пересмотр стеклопрепаратов (если биопсия выполнялась в другом учреждении), при необходимости консультация смежных специалистов (терапевт, кардиолог, невролог и др.). Если какие-либо из перечисленных обследований были ранее выполнены в других лечебных учреждениях, возможно использование этих данных без необходимости повторять исследование	Подтверждение низкого онкологического риска, получение исходных сведений, позволяющих выбрать тактику лечения
0 день (начало исследования)	Беседа с пациентом, подписание добровольного информированного согласия. Заполнение опросников SF-36, EPIC, IPSS и МИЭФ-5	Включение пациента в исследование
3 месяца	Анализ крови на ПСА	В случае увеличения ПСА более чем в 2 раза от исходного, анализ будет выполнен повторно, далее будет принято решение об углубленном обследовании

Продолжение Таблицы 3

6 месяцев	Анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ, заполнение опросников SF-36, EPIC, IPSS и МИЭФ-5. МРТ малого таза с контрастированием	Решение вопроса о продолжении активного наблюдения или о переходе на лечение в соответствии с пунктом 6.7
9 месяцев	Анализ крови на ПСА	Аналогично обследованию через 3 месяца от начала
1 год	Анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ, заполнение опросников SF-36, EPIC, IPSS и МИЭФ-5. Выполнение и подтверждающей биопсии простаты	Решение вопроса о продолжении активного наблюдения или переходе на лечение в соответствии с пунктом 6.7.
1 год 3 месяца	Анализ крови на ПСА	Аналогично обследованию через 3 месяца от начала
1 год 6 месяцев	Анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ, заполнение опросников SF-36, EPIC, IPSS и МИЭФ-5. МРТ малого таза с контрастированием	Аналогично обследованию через 6 месяцев от начала
1 год 9 месяцев	Анализ крови на ПСА.	Аналогично обследованию через 9 месяцев от начала
2 года	Анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ, заполнение опросников SF-36, EPIC, IPSS и МИЭФ-5	Аналогично обследованию через 1 год от начала
	.	Решение вопроса о продолжении активного наблюдения или о переходе на лечение в соответствии с пунктом 2.5

2.6.1 Конечные точки в группе активного наблюдения

Основные – прогрессирование заболевания:

- новый пальпируемый очаг поражения (подтвержденный при биопсии);
- повышение степени злокачественности при контрольной биопсии;
- поражение более 33% биоптатов при контрольной биопсии.

Дополнительные – хирургическое лечение по поводу инфравезикальной обструкции:

- ТУР простаты;
- эндоскопическая энуклеация простаты;
- пункционная цистостомия.

2.7 Характеристика контрольной группы

В контрольную группу были включены 44 пациента с низким онкологическим риском рака простаты, перенесших радикальную простатэктомию независимо от доступа оперативного лечения (лапароскопический, экстраперитонеоскопический, робот-ассистированный). Такие показатели пациентов, как возраст, ИМТ, ПСА (на момент начала исследования), процент поражения столбиков биоптата были статистически сравнимы с аналогичными значениями группы активного наблюдения ($p > 0,05$). В работе учитывалось наличие возможного предиктора, который заключался в том, сохранялись ли сосудисто-нервные пучки при операции, однако, как мы продемонстрировали выше, критерием включения этот фактор не являлся.

2.8 Статистическая обработка данных

Перед анализом полученных данных проводилась проверка распределения количественных характеристик переменных в изучаемых группах с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. С целью

статистического сравнения результатов обеих групп полученные значения отображались в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). После подтверждения нормального распределения количественных переменных проводилась оценка статистической значимости различий в исследуемых группах с применением дисперсионного анализа и t-критерия Стьюдента. Анализ корреляционной связи между значимыми признаками проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона и рангового коэффициента корреляции Спирмена. При этом различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И РАННИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ НИЗКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И ПРИ АКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ

3.1 Характеристика пациентов, находящихся на активном наблюдении.

Результаты активного наблюдения

С ноября 2019 года в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в протокол активного наблюдения включено 40 пациентов с низким онкологическим риском рака предстательной железы. В рамках протокола всем пациентам каждые 3 месяца проводили измерение общего ПСА, а каждые 6 месяцев при контрольном визите выполняли пальцевое ректальное исследование. Кроме того, пациентам, которые находились на активном наблюдении, каждые 12 месяцев проводили МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. Подтверждающую биопсию простаты выполняли однократно через 1 год наблюдения.

Каждые 6 месяцев при контрольном визите уточняли качество жизни пациентов с применением опросников SF-36, МИЭФ-5, IPSS, EPIC-26.

В исследование были включены пациенты с низким онкологическим риском рака предстательной железы, определяемым по уровню общего ПСА крови <10 нг/мл. Средний уровень общего ПСА среди пациентов, которые были включены в исследование, составил $6,98 \pm 2,92$ нг/мл. При включении пациентов в исследование максимально допустимым был уровень поражения столбиков предстательной железы по данным гистологического исследования биоптата не более 33%. Процент поражения биоптатов среди включенных в исследование пациентов составил $27,2 \pm 3,2\%$. Стандартная трансректальная биопсия предстательной железы позволила выявить рак у 29 пациентов, а Fusion-биопсия – у 11 пациентов (Рисунок 8).

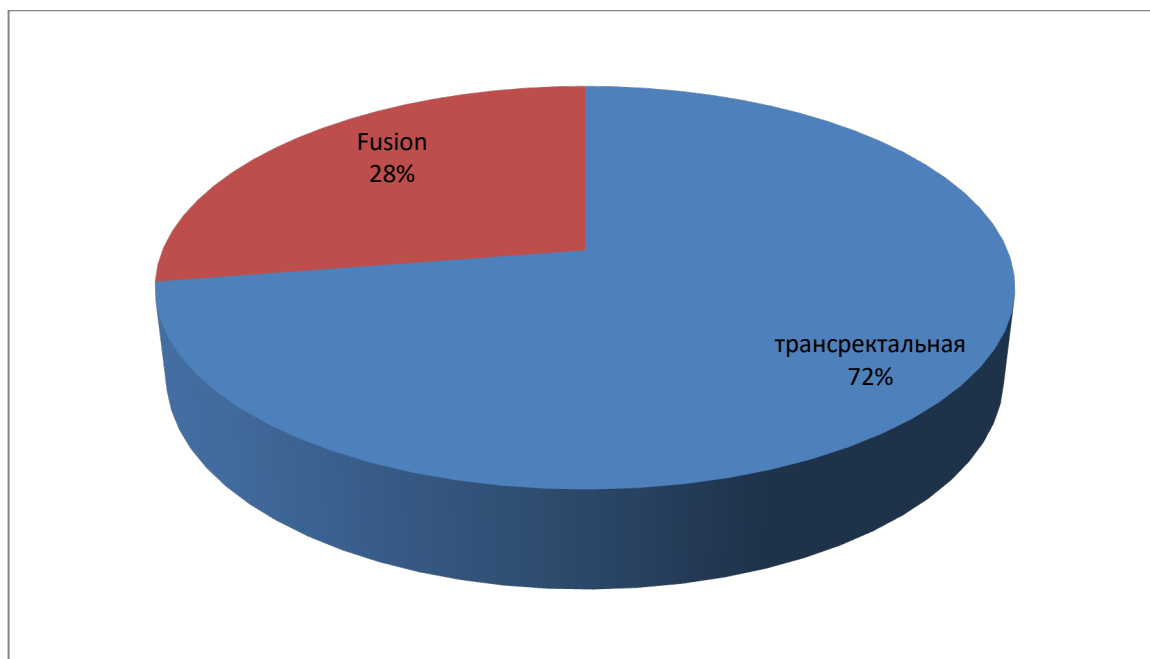


Рисунок 8 – Методы выявления рака простаты у пациентов низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении (n=40)

У больных раком простаты низкого онкологического риска уточняли качество жизни, функциональные показатели, связанные с основным заболеванием. Также было уточнено качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний. Демографические данные и результаты функционального состояния пациентов, страдающих раком простаты низкого онкологического риска, которые в последующем находились в программе активного наблюдения, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели пациентов на начальном этапе исследования наблюдения (n=40)

Показатель	Значение
Возраст	62,3±5,2
ПСА	6,98±2,92
Индекс Чарлсона	2,1±0,6
ISUP	1
Процент поражения биоптатов, %	27,2±3,2

Продолжение Таблицы 4

SF-36: психологический компонент	63,2±11,5
физический компонент	57,1±9,8
МИЭФ-5	18,8±4,2
IPSS	9,1±2,1
EPIC-26	56±5,1

3.2 Изменение клинических данных пациентов, страдающих раком простаты низкого онкологического риска, в процессе наблюдения

На контрольном визите каждые 3 месяца производили измерение уровня ПСА сыворотки крови. Результаты измерения ПСА сыворотки крови в группе представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Изменения ПСА у пациентов РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения

Срок исследования	ПСА, нг/мл
В начале исследования	6,98±2,92
3 месяца	7,1±1,01
6 месяцев	7,2±0,59
9 месяцев	7,2±0,48
12 месяцев	7,4±0,68
15 месяцев	7,6±0,71
18 месяцев	7,7±0,45
21 месяц	7,9±0,48
24 месяц	8,27±1,9
p	0,022

Средний прирост общего ПСА крови среди всех пациентов за период наблюдения составил $1.29 \pm 0,31$ нг/мл. К 24 месяцу отмечено изменение ПСА сыворотки крови по сравнению с исходными данными ($p=0,022$) (Рисунок 9).

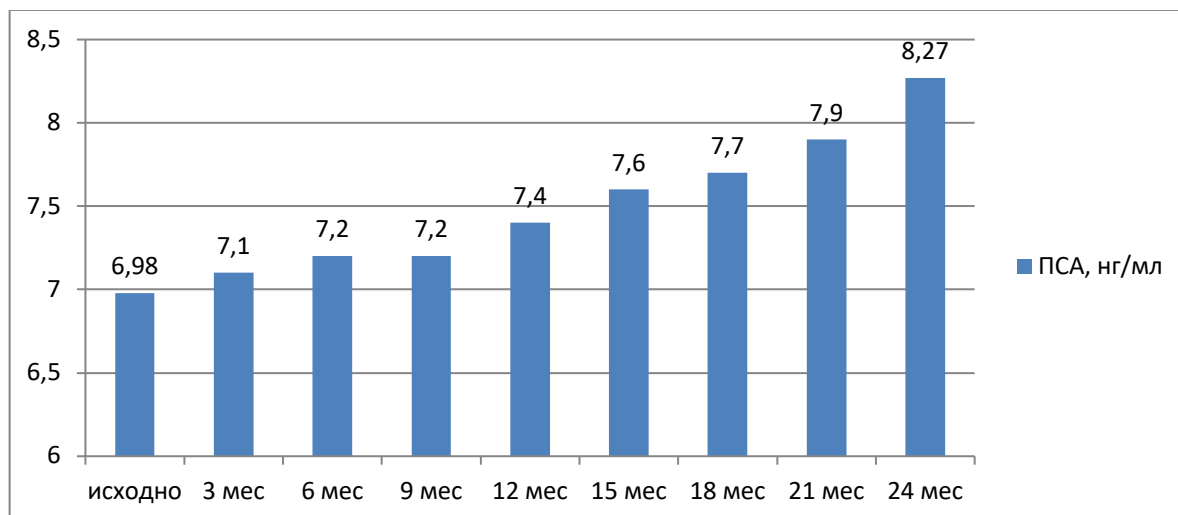


Рисунок 9 – Изменение ПСА в процессе активного наблюдения

У одного пациента было отмечено повышение общего ПСА крови в 2 раза через год наблюдения, а также выявлены дополнительные очаги в одной доле простаты при контрольном МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.

По данным пальцевого ректального исследования, которое выполняли каждые 6 месяцев у больных раком простаты низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении, значимых изменений выявлено не было. Только у одного пациента были обнаружены дополнительные подозрительные участки при пальцевом ректальном исследовании через полгода активного наблюдения. Ему была проведена биопсия предстательной железы. По данным гистологического исследования объем поражения с 21% увеличился до 55%.

Каждые 12 месяцев пациентам, страдающими раком простаты низкого онкологического риска, была выполнена МРТ органов таза с контрастированием. Значимых изменений распространенности опухолевого поражения и динамики распределения контрастного препарата не было выявлено. Также каждые 12 месяцев у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска была

выполнена биопсия простаты. Результаты гистологического исследования были сопоставлены с исходными данными (Таблица 6).

Таблица 6 – Изменения результатов гистологического исследования биоптатов у пациентов РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения

Срок исследования	Процент поражения биоптатов, %
В начале исследования	27,2±3,2
12 месяцев	27,5±1,68
24 месяца	28,2±1,9
p	0,093

К 24 месяцу отмечено незначимое изменение процента поражения биоптатов по сравнению с исходными данными ($p=0,093$) (Рисунок 10).

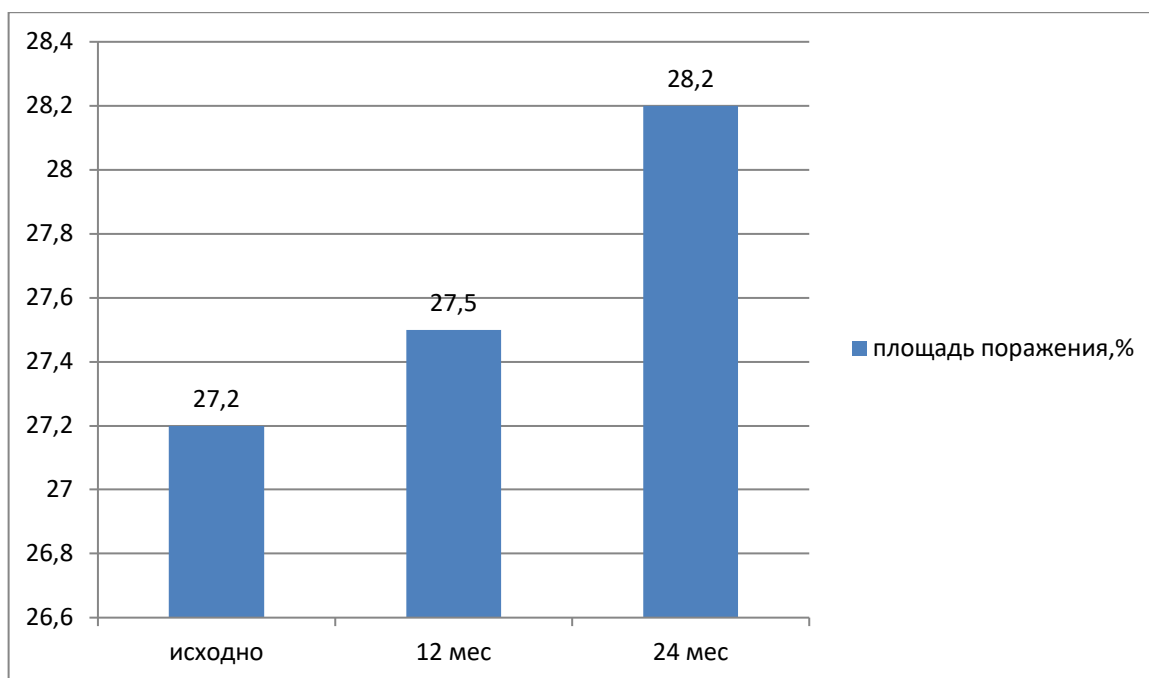


Рисунок 10 – Изменения площади поражения биоптатов по данным контрольного гистологического исследования больных РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

При оценке качества мочеиспускания на начальном этапе средний показатель по шкале IPSS составил – $9,1\pm 2,1$ балла, в настоящий момент – $9,4\pm 2,5$ баллов, что

характеризует удовлетворительное качество мочеиспускания пациентов, находящихся на активном наблюдении (Таблица 7).

Таблица 7 – Изменения IPSS у пациентов РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

Срок исследования	IPSS
В начале исследования	9,1±2,1
6 месяцев	9,2±0,5
12 месяцев	9,2±0,5
18 месяцев	9,3±2,7
24 месяца	9,4±2,5
p	0,563

К 24 месяцу отмечено незначимое изменение показателя шкалы IPSS по сравнению с исходными данными (p=0,563) (Рисунок 11).

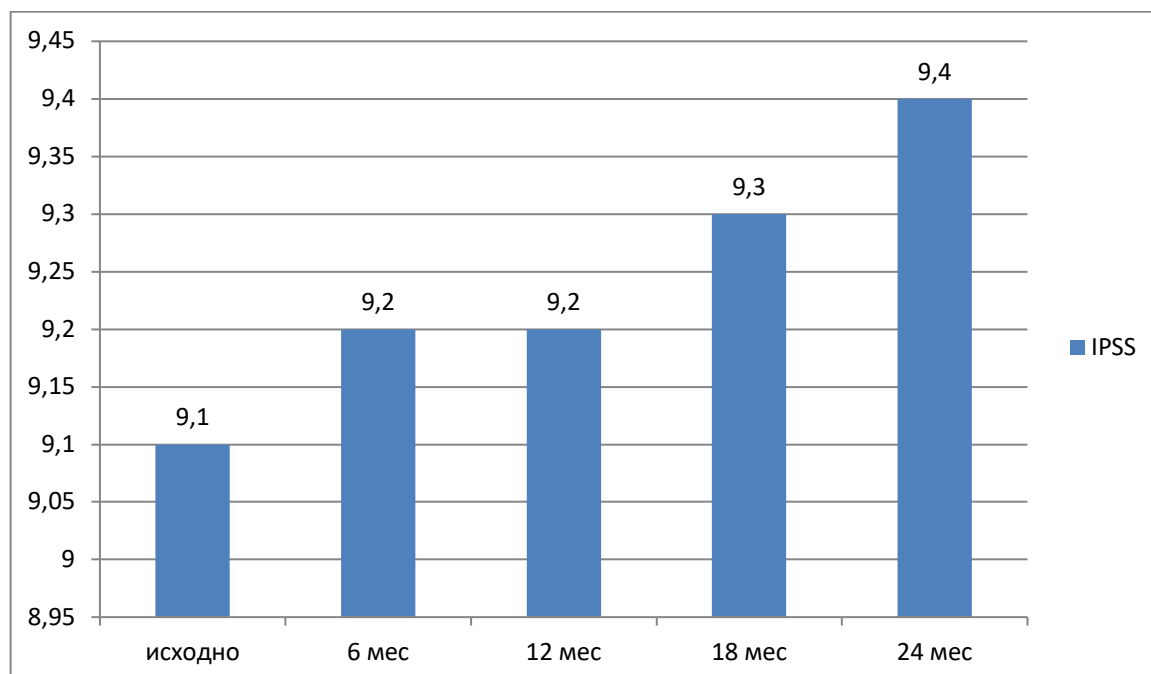


Рисунок 11 – Изменение показателя шкалы IPSS у больных раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

Средний балл по опроснику МИЭФ-5 на начальном этапе исследования составил $18,8 \pm 4,2$, в настоящий момент – $18,6 \pm 3,9$ (Таблица 8).

Таблица 8 – Изменение показателей шкалы МИЭФ-5 у пациентов РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

Срок исследования	IPSS
В начале исследования	$18,8 \pm 4,2$
6 месяцев	$18,7 \pm 2,5$
12 месяцев	$18,7 \pm 1,5$
18 месяцев	$18,8 \pm 2,55$
24 месяца	$18,6 \pm 3,9$
p	0,826

К 24 месяцу отмечено незначимое изменение показателя шкалы МИЭФ-5 по сравнению с исходными данными ($p=0,826$) (Рисунок 12).

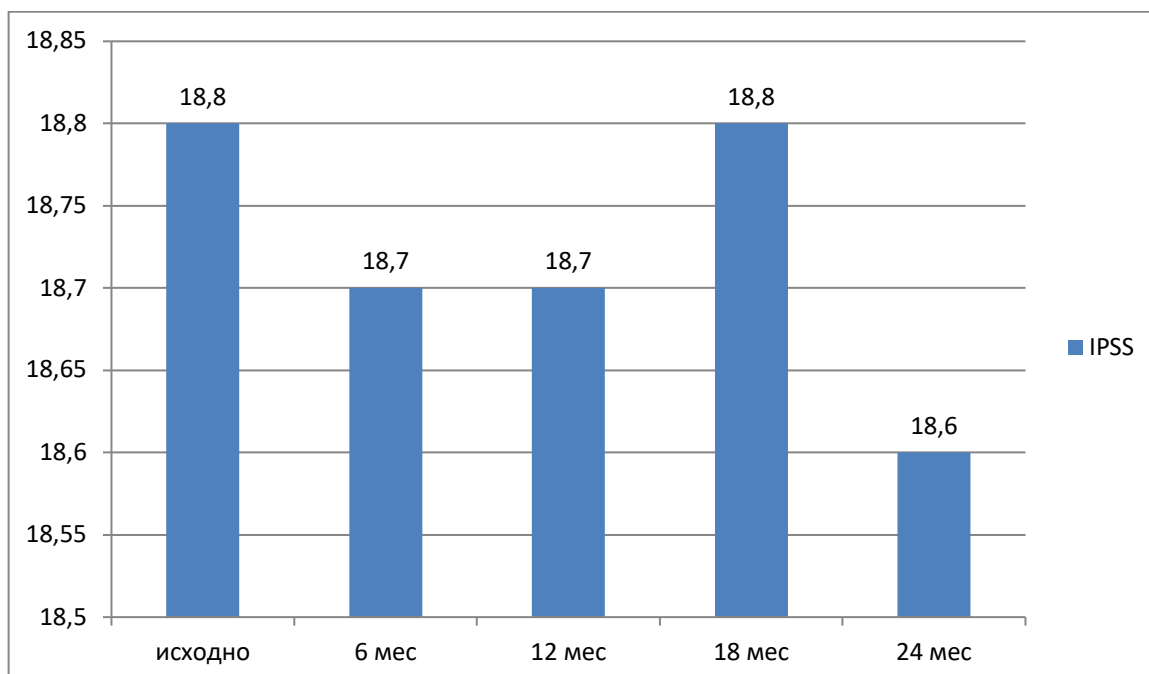


Рисунок 12 – Изменение показателя шкалы МИЭФ-5 у больных раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

3.3 Результаты исследования качества жизни больных раком простаты низкого онкологического риска

У больных раком простаты низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении, каждые 6 месяцев проводили оценку качества жизни. Средний балл по опроснику SF-36 в начале периода наблюдения составил $63,2 \pm 11,5$ по показателю «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) и $57,1 \pm 9,8$ по показателю «физический компонент здоровья» (ФКЗ), что соответствует очень хорошей субъективной оценке как физического, так и эмоционального состояния. В процессе наблюдения отмечалось улучшение качества жизни пациентов, о чем свидетельствует повышение баллов по опросникам. На сегодняшний день ПКЗ составляет $69,5 \pm 12,4$ баллов, а ФКЗ – $66,3 \pm 8,9$ баллов (Таблица 9).

Таблица 9 – Изменения показателей шкалы SF-36 у пациентов, страдающих РПЖ низкого онкологического риска, в процессе активного наблюдения (n=40)

Срок исследования	SF-36 ПКЗ	SF-36 ФКЗ
В начале исследования	$63,2 \pm 11,5$	$57,1 \pm 9,8$
6 месяцев	$64,7 \pm 12,5$	$59,2 \pm 8,7$
12 месяцев	$66,8 \pm 10,5$	$61,3 \pm 7,9$
18 месяцев	$68,8 \pm 12,1$	$64,4 \pm 8,5$
24 месяца	$69,5 \pm 12,4$	$66,3 \pm 8,9$
p	0,021	0,001

К 24 месяцу отмечено значимое изменение показателя шкалы SF-36 ПКЗ по сравнению с исходными данными ($p=0,021$). Также к 24 месяцу отмечено значимое изменение показателя шкалы SF-36 ФКЗ по сравнению с исходными данными ($p=0,001$) (Рисунок 13).

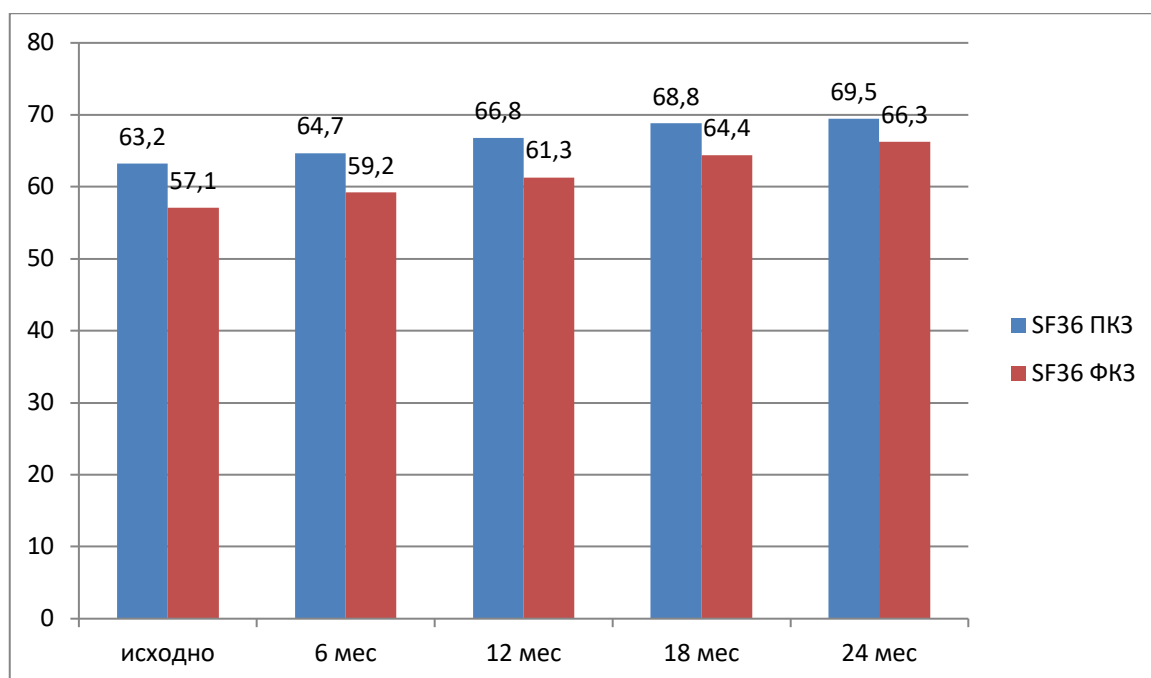


Рисунок 13 – Изменение показателей шкалы SF-36 у больных раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

Динамика изменения доменов шкалы SF-36 исходно и к концу исследования представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Динамика изменения показателей опросника SF-36 исследуемых больных

Шкалы опросника SF-36	В начале исследования	В настоящий момент
Физический компонент здоровья	57,1±9,8	66,3±8,9
Физическое функционирование (PF)	51,3±6,7	60,0±7,2
Физическая боль (BP)	53,6±9,1	57,3±8,8
Ролевое физическое функционирование (RP)	64,9±5,1	68,3±8,7
Общее здоровье (GH)	58,3±7,2	70,1±5,2
Психологический компонент здоровья	63,2±11,5	69,5±12,4
Жизненная активность (VT)	67,3±7,1	73,2±8,1
Социальное функционирование (SF)	64,6±9,4	69,1±7,3

Продолжение Таблицы 10

Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	61,1±8,2	67,1±6,9
Психическое здоровье (MH)	59,7±12,2	68,5±10,3

По опроснику EPIC-26, в котором оцениваются такие показатели, как недержание мочи, функция кишечника, половая и гормональная функции, первоначально средний балл по всем критериям составил $56 \pm 5,1$ баллов. В настоящий момент средний балл по опроснику EPIC-26 составляет $68 \pm 4,6$, что указывает на улучшение субъективной оценки как психоэмоционального, так и физического состояния (Таблица 11).

Этот фактор, возможно, следует ассоциировать с тем, что изначально онкологический диагноз воспринимался пациентами более тяжело, чем в настоящее время. Также можно предположить, что пациенты чувствовали себя более комфортно в программе активного наблюдения, что облегчило принятие своего диагноза.

Таблица 11 – Изменения показателей шкалы EPIC-26 у пациентов РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

Срок исследования	EPIC-26
В начале исследования	$56 \pm 5,1$
6 месяцев	$58 \pm 2,5$
12 месяцев	$62 \pm 1,5$
18 месяцев	$66 \pm 2,5$
24 месяца	$68 \pm 4,6$
p	0,001

К 24 месяцу отмечено значимое изменение показателя шкалы EPIC-26 по сравнению с исходными данными ($p=0,001$) (Рисунок 14).

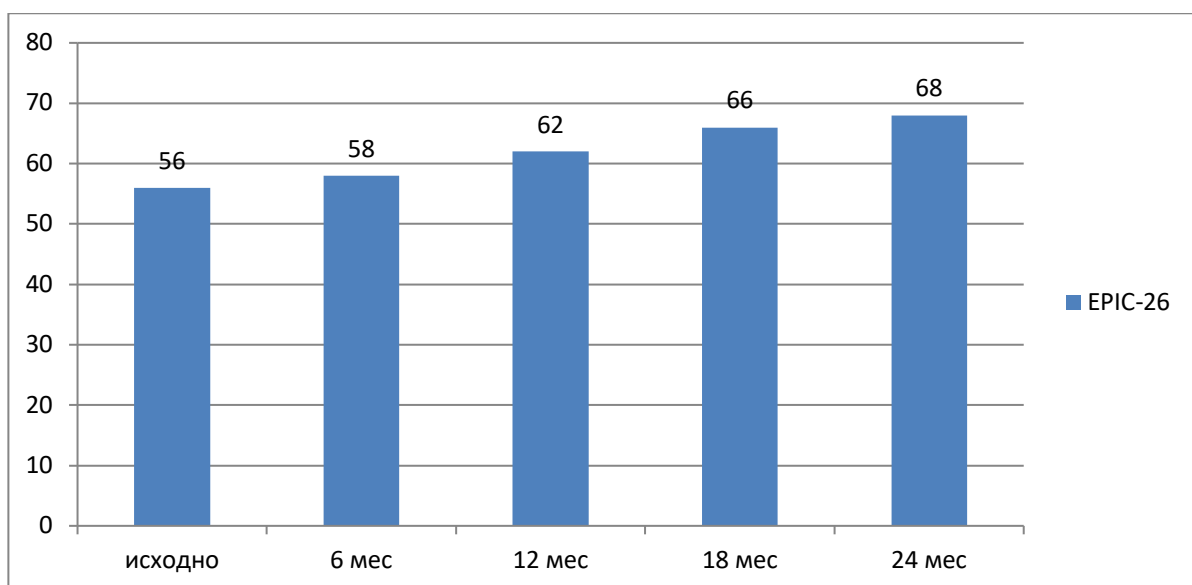


Рисунок 14 – Изменение показателя шкалы EPIC-26 у больных раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения (n=40)

Таким образом, у больных раком простаты низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении, были зафиксированы положительные изменения в клиническом течении, функциональных показателях и качестве жизни (Таблица 12, Рисунок 15).

Таблица 12 – Изменения показателей в период активного наблюдения (n=40)

Показатели	МИЭФ-5	IPSS	EPIC-26	SF-36	
				ПКЗ	ФКЗ
В начале исследования	18,8 (±4,2)	9,1 (±2,1)	56 (±5,1)	63,2±11,5	57,1±9,8
В настоящее время	18,6 (±3,9)	9,4 (±2,5)	68 (±4,6)	69,5±12,4	66,3±8,9

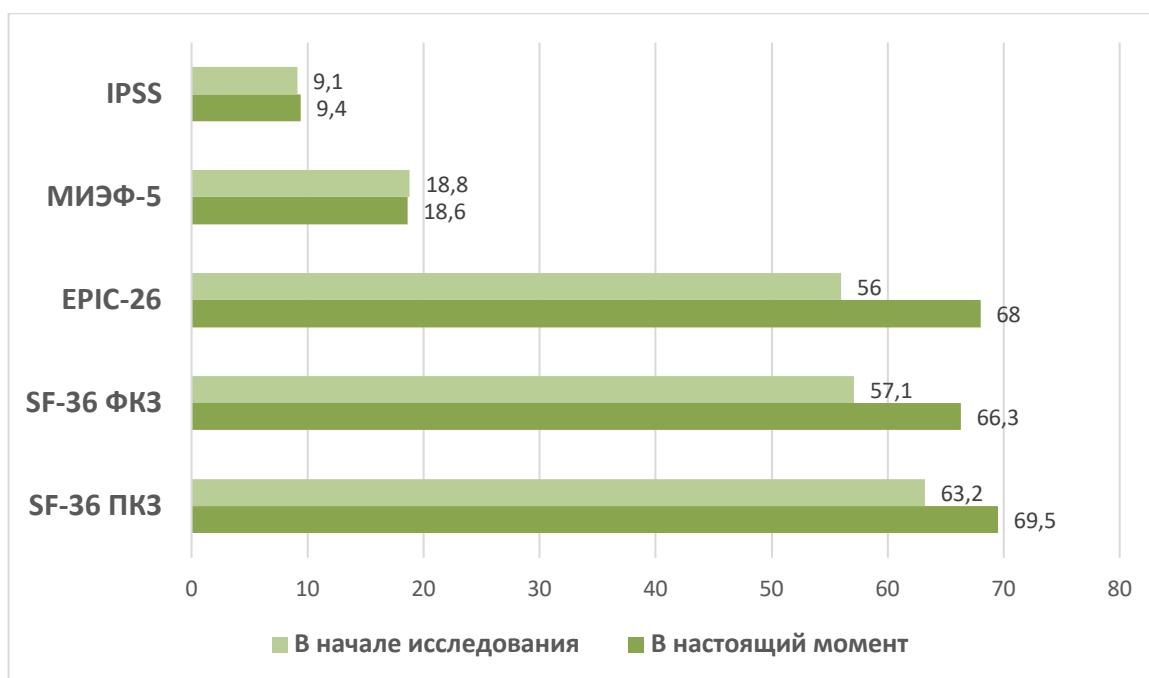


Рисунок 15 – Изменения показателей в период активного наблюдения

3.4 Результаты наблюдения за пациентами, страдающими раком простаты низкого онкологического риска

Стоит учесть, что из всей выборки пациентов лишь двое (5%) были подвержены активному лечению в связи с прогрессированием рака простаты. У одного (2,5%) пациента было отмечено повышение общего ПСА крови в 2 раза через год наблюдения, а также выявлены дополнительные очаги в одной доле простаты при контрольном МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. У второго пациента были выявлены дополнительные подозрительные участки при пальцевом ректальном исследовании через полгода активного наблюдения, была выполнена биопсия предстательной железы, объем поражения с 21% увеличился до 55%. Обоим пациентам была выполнена роботизированная простатэктомия. В послеоперационном гистологическом материале у обоих пациентов не было отмечено увеличения суммы баллов по Глиссону, а онкологический процесс не выходил за пределы капсулы простаты.

В наиболее цитируемых научных публикациях преобладает точка зрения, что активное наблюдение позволяет пациентам, которым не требуется немедленное

вмешательство, сохранить высокое качество жизни, избежав ненужного лечения, но при этом вовремя начать требуемое лечение в тех случаях, когда оно необходимо. Аналогичные результаты демонстрирует и наше исследование при стандартном статистическом анализе.

Мы видим активное наблюдение как возможную альтернативу радикальным вариантам лечения у больных РПЖ с низким онкологическим риском, прежде всего, как способ предотвращения избыточного лечения. Появляются новые данные, демонстрирующие долгосрочную безопасность активного наблюдения как стратегии лечения онкологических заболеваний. Остаются неопределенности в отношении различий в определениях, критериях, пороговых значениях и наиболее эффективных типах диагностических вмешательств, касающихся отбора, мониторинга и реклассификации пациентов. На наш взгляд, по мере накопления данных высококачественных проспективных сравнительных исследований тактика активного наблюдения будет продолжать развиваться.

Таким образом, предварительные результаты активного наблюдения за пациентами с раком простаты низкого онкологического риска демонстрируют, что этот подход позволяет избежать излишнего лечения у тех, у кого нет неотложной необходимости в медицинском вмешательстве. В то же время систематическое внимание пациентам подразумевает возможность начать лечение вовремя, когда оно действительно необходимо, и при этом сохранить высокое качество их жизни.

3.5 Сравнительная оценка качества жизни у больных раком простаты низкого онкологического риска после радикальной простатэктомии и на активном наблюдении

Как упоминалось ранее, в рамках исследования участников разделили на две группы: в первую группу (n=40) вошли пациенты, подвергнутые протоколу активного наблюдения, во вторую группу (n=44) – пациенты, прошедшие радикальную простатэктомию с последующим мониторингом. В первой группе проводилась оценка общего уровня ПСА каждые 3 месяца, пальцевое ректальное

исследование каждые 6 месяцев и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием каждые 12 месяцев. Повторная биопсия предстательной железы выполнялась через 1 год наблюдения. В обеих группах каждые полгода оценивалось качество жизни пациентов с использованием опросников, таких как качество жизни (Short Form 36 Health Quality Survey, SF-36), международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5), международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS) и индекс оценки качества жизни у пациентов с РПЖ (Expanded Prostate Cancer Index Composite, EPIC-26).

В исследование были включены пациенты 45–75 лет с раком простаты, который был подтвержден результатами гистологического исследования биоптата. У всех была верифицирована ацинарная аденокарцинома предстательной железы. Допустимыми критериями были общий ПСА крови – до 10 нг/мл, доля пораженных столбиков при биопсии простаты – до 33%.

Уровень ПСА среди пациентов I группы составил $6,98 \pm 2,92$ нг/мл. Уровень ПСА у пациентов II группы составил $7,1 \pm 2,31$ нг/мл. Средний процент поражения биоптатов среди пациентов I группы – $27,2 \pm 3,2\%$, II группы – $27,7 \pm 2,9\%$.

Пациенты, страдающие от других заболеваний простаты, сопутствующих онкологических заболеваний, предшествующего лечения рака простаты и подвергшиеся терапии ингибиторами 5α -редуктазы, были исключены из группы исследования. При проведении сравнительного анализа по таким параметрам, как возраст, индекс массы тела, процент поражения биоптатов простаты, начальные баллы опросников, а также сопутствующая соматическая патология, группы оказались однородными по всем указанным характеристикам ($p > 0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели и характеристики пациентов на начальном этапе исследования

Показатель	I группа Активное наблюдение (n=40)	II группа РПЭ (n=44)	p
Возраст	62,3 ±5,2	63,1 ±4,7	0,461
ИМТ	24,4±4,1	23,9±3,9	0,568
ПСА	6,98±2,92	7,1±2,31	0,834
Индекс Чарлсона	2,1±0,6	2,3±0,5	0,1
ISUP	ISUP 1	ISUP 1	
Поражение биоптатов, %	27,2 ±3,2	27,7±2,9	0,455
SF-36: психологический компонент	63,2±11,5	63,1±6,8	0,961
физический компонент	57,1±9,8	56,2±8,6	0,655
МИЭФ-5	18,8±4,2	19,1±4,3	0,748
IPSS	9,1±2,1	9,2±2,3	0,836
EPIC-26	56±5,1	54±4,4	0,057

Оперативное лечение во второй группе проводилось двумя методами: 34 пациента прошли робот-ассистированную радикальную простатэктомию с использованием хирургической системы Da Vinci, а 10 больных – лапароскопическую радикальную простатэктомию.

3.6 Сравнение клинических данных пациентов, страдающих раком простаты низкого онкологического риска в процессе наблюдения и пациентов после радикальной простатэктомии

Результаты исследования ПСА у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска на этапах активного наблюдения и у пациентов раком с простаты после радикальной простатэктомии представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Изменения ПСА у пациентов РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у пациентов после РПЭ

Срок исследования	Группа		p
	Первая (активное наблюдение) n=40	Вторая группа (РПЭ) n=44	
В начале исследования	6,98±2,92	7,1±2,31	<0,1
3 месяца	7,1±1,01	0,05±0,02	<0,1
6 месяцев	7,2±0,59	0,05±0,01	<0,1
9 месяцев	7,2±0,48	0,05±0,01	<0,1
12 месяцев	7,4±0,68	0,05±0,27	0,29
15 месяцев	7,6±0,71	0,05±0,01	<0,1
18 месяцев	7,7±0,45	0,05±0,01	<0,1
21 месяц	7,9±0,48	0,05±0,02	<0,1
24 месяц	8,27±1,9	0,05±0,1	<0,1

Средний прирост общего ПСА крови среди пациентов первой группы за период наблюдения составил $1,29 \pm 0,31$ нг/мл. К 24 месяцу у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении, отмечено изменение ПСА сыворотки крови по сравнению с исходными данными ($p=0,022$). У 3 пациентов (6,8%) из второй группы после радикальной простатэктомии был выявлен биохимический рецидив с повышением общего ПСА на $0,29 \pm 0,09$ нг/мл (Рисунок 16).

У одного пациента, страдающего раком простаты низкого онкологического риска, находящегося на активном наблюдении, было отмечено повышение общего ПСА крови в 2 раза через год наблюдения, а также выявлены дополнительные очаги в одной доле простаты при контрольном МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. По данным пальцевого ректального исследования, которое выполняли каждые 6 месяцев у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении, значимых изменений выявлено не было.

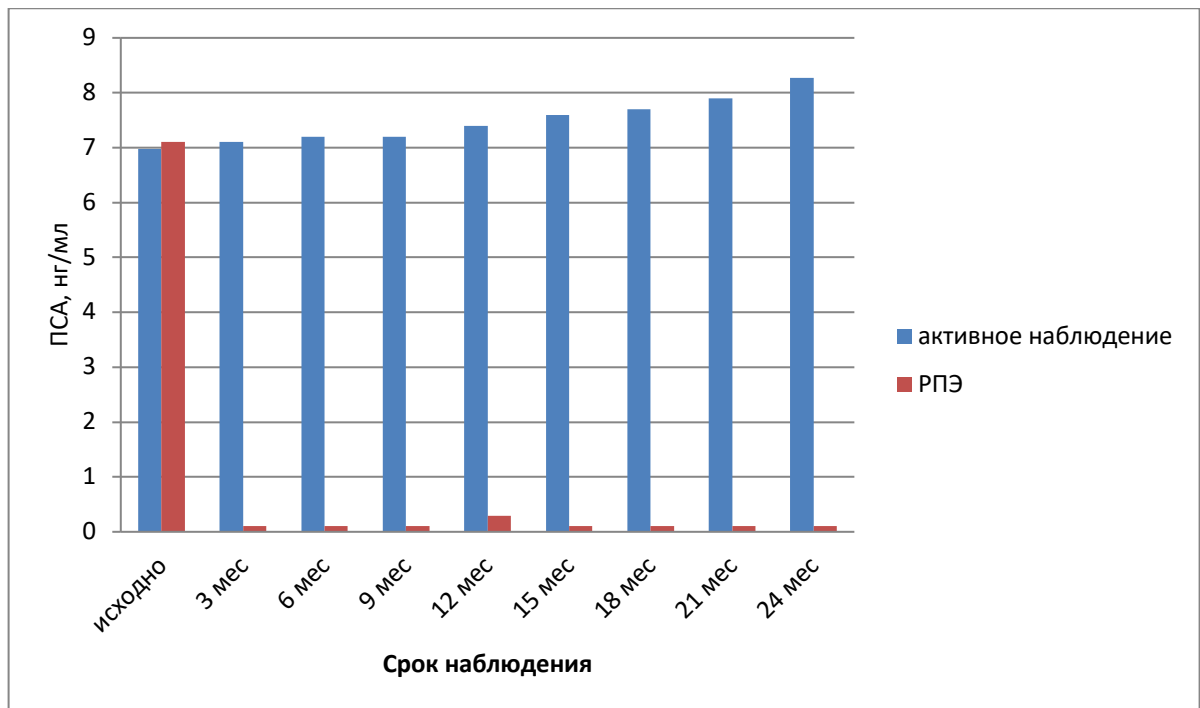


Рисунок 16 – Изменение ПСА у больных раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и пациентов после радикальной простатэктомии

Только у одного пациента, страдающего раком простаты низкого онкологического риска, находящегося на активном наблюдении, были выявлены дополнительные подозрительные участки при пальцевом ректальном исследовании через полгода активного наблюдения. Ему была выполнена биопсия предстательной железы. По данным гистологического исследования объем поражения с 21% увеличился до 55%.

3.7 Сравнение показателей функционального состояния пациентов с раком простаты низкого онкологического риска в процессе наблюдения и пациентов после радикальной простатэктомии

Качество мочеиспускания, которое оценивалось по шкале IPSS, на начальном этапе составило $9,1 \pm 2,1$ баллов в группе активного наблюдения и $9,2 \pm 2,3$ баллов в группе после радикального лечения, но спустя 18 месяцев в I группе показатель зафиксирован на уровне $9,3 \pm 2,7$ ($p=0,563$), а во II группе – $10,4 \pm 1,5$ ($p=0,002$). Указанные данные свидетельствуют об удовлетворительном качестве

мочеиспускания пациентов I и II группы на начальном этапе, однако спустя 18 месяцев показатель качества мочеиспускания среди пациентов под активным наблюдением сохранился и увеличился среди пациентов после радикального лечения (Таблица 15).

Таблица 15 – Изменения IPSS у пациентов с РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у пациентов с РПЖ после радикальной простатэктомии

Срок исследования	Группы	
	I (активное наблюдение) n=40	II (РПЭ) n=44
В начале исследования	9,1±2,1	9,2±2,3
6 месяцев	9,2±0,5	
12 месяцев	9,2±0,5	
18 месяцев	9,3±2,7	10,4±1,5
24 месяца	9,4±2,5	10,5±1,4
p	0,563	0,002

К 24 месяцу отмечено незначимое увеличение показателя шкалы IPSS по сравнению с исходными данными у пациентов с РПЖ низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении ($p=0,563$) и значимое увеличение у пациентов РПЖ после радикальной простатэктомии ($p=0,002$) (Рисунок 17).

По шкале IPSS средний балл в I группе незначительно повысился с $9,1\pm 2,1$ до $9,4\pm 2,7$, в то время как во II изменился с $9,2\pm 2,3$ до $10,5\pm 1,4$.

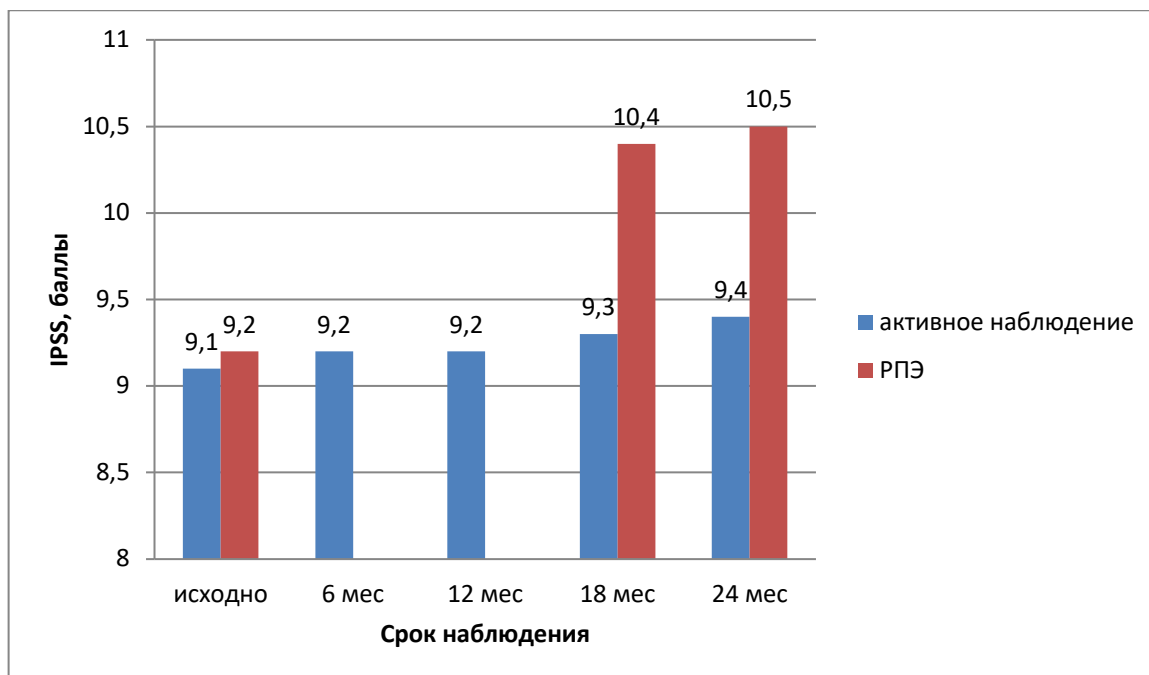


Рисунок 17 – Изменение показателя шкалы IPSS у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у пациентов РПЖ после радикальной простатэктомии

На начальном этапе исследования показатель опросника МИЭФ-5 в I группе составил $18,8 \pm 4,2$, во II группе – $19,1 \pm 4,3$, однако в настоящий момент среднее значение составляет в I группе – $18,6 \pm 4,0$, во II группе – $16,9 \pm 4,8$ ($p=0,026$). Эти данные свидетельствуют о значительном ухудшении эректильной функции у пациентов после простатэктомии по сравнению с группой активного наблюдения (Таблица 16).

Таблица 16 – Изменения показателей шкалы МИЭФ-5 у пациентов с РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у пациентов РПЖ после радикальной простатэктомии

Срок исследования	Группы наблюдения	
	I (активное наблюдение) n=40	II (РПЭ) n=44
В начале исследования	$18,8 \pm 4,2$	$19,1 \pm 4,3$
6 месяцев	$18,7 \pm 2,5$	
12 месяцев	$18,7 \pm 1,5$	
18 месяцев	$18,8 \pm 2,55$	

Продолжение Таблицы 16

24 месяц	18,6±3,9	16,9±4,8
p	0,826	0,026

К 24 месяцу отмечено незначимое изменение показателя шкалы МИЭФ-5 у пациентов РПЖ низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении, по сравнению с исходными данными ($p=0,826$) и значимое снижение у пациентов с РПЖ после радикальной простатэктомии (Рисунок 18).

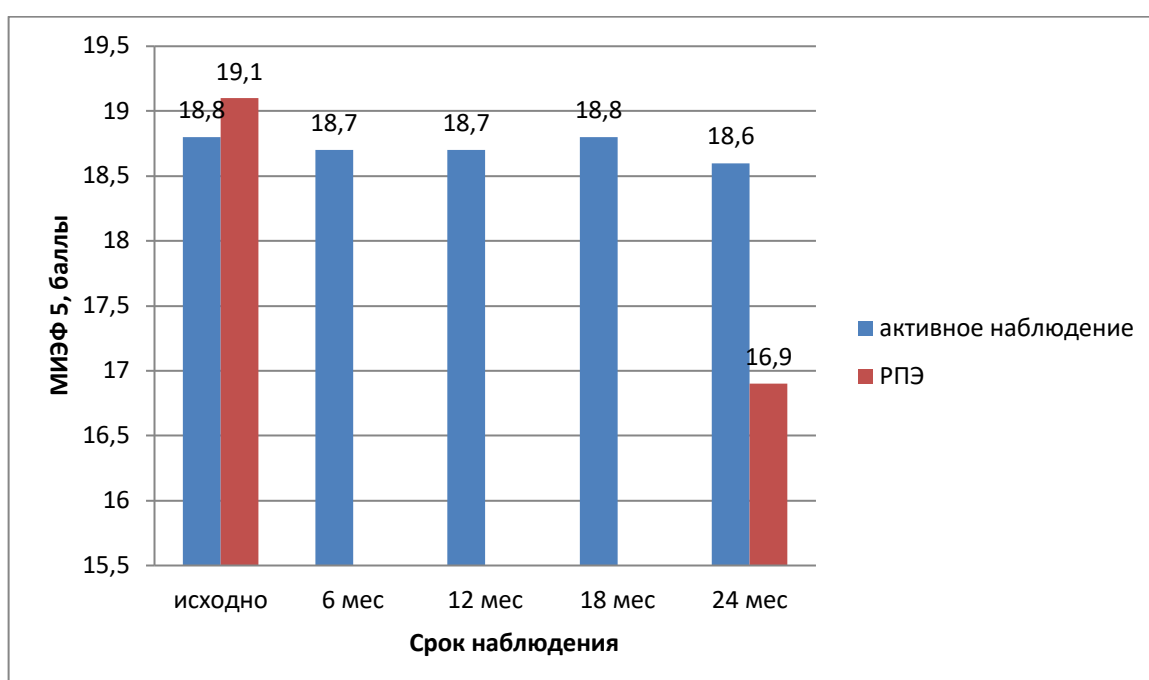


Рисунок 18 – Изменение показателя шкалы МИЭФ-5 у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у больных РПЖ после радикальной простатэктомии

Показатель опросника МИЭФ-5 в I группе снизился с $18,8\pm 4,2$ баллов до $18,6\pm 4,0$, а во II группе – с $19,1\pm 4,3$ до $16,9\pm 4,8$.

3.8 Сравнение показателей качества жизни пациентов с раком простаты низкого онкологического риска на активном наблюдении и пациентов после радикальной простатэктомии

По результатам опросников качество жизни выросло в I группе по сравнению со II группой. Так, по опроснику SF-36 среднее значение в начале исследования в группе активного наблюдения составило $63,2 \pm 11,5$ по показателю «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) и $57,1 \pm 9,8$ по показателю «физический компонент здоровья» (ФКЗ), в то время как во II группе ПКЗ составил $63,1 \pm 6,8$, а ФКЗ – $56,2 \pm 8,6$. В обеих группах показатели качества жизни были хорошими, что свидетельствует о высокой удовлетворенности пациентов как физическим, так и эмоциональным состоянием.

Спустя 24 месяца после начала исследования отмечалось повышение баллов ПКЗ до $69,5 \pm 12,4$ и ФКЗ до $66,3 \pm 8,9$ в I группе, незначительное повышение ПКЗ до $64,2 \pm 7,4$ во II группе со снижением ФКЗ до $54,8 \pm 5,4$, что говорит об улучшении качества здоровья в группе активного наблюдения и небольшом снижении физического компонента оценки здоровья в группе после радикального лечения (Таблица 17).

Таблица 17 – Изменение показателей шкалы SF-36 (ПКЗ) у больных РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у пациентов с РПЖ после радикальной простатэктомии

Срок исследования	Группы наблюдения	
	I (активное наблюдение) n=40	II (РПЭ) n=44
В начале исследования	$63,2 \pm 11,5$	$63,1 \pm 6,8$
6 месяцев	$64,7 \pm 12,5$	
12 месяцев	$66,8 \pm 10,5$	
18 месяцев	$68,8 \pm 12,1$	
24 месяца	$69,5 \pm 12,4$	$64,2 \pm 7,4$
p	0,021	0,47

В первой группе у пациентов РПЖ низкого онкологического риска, находящихся на активном наблюдении, показатель ПКЗ по шкале SF-36 за период наблюдения изменился статистически значимо ($p=0,021$), в группе пациентов РПЖ после радикальной простатэктомии показатель ПКЗ шкалы SF-36 значимо не изменился ($p=0,47$) (Рисунок 19, Таблица 18).

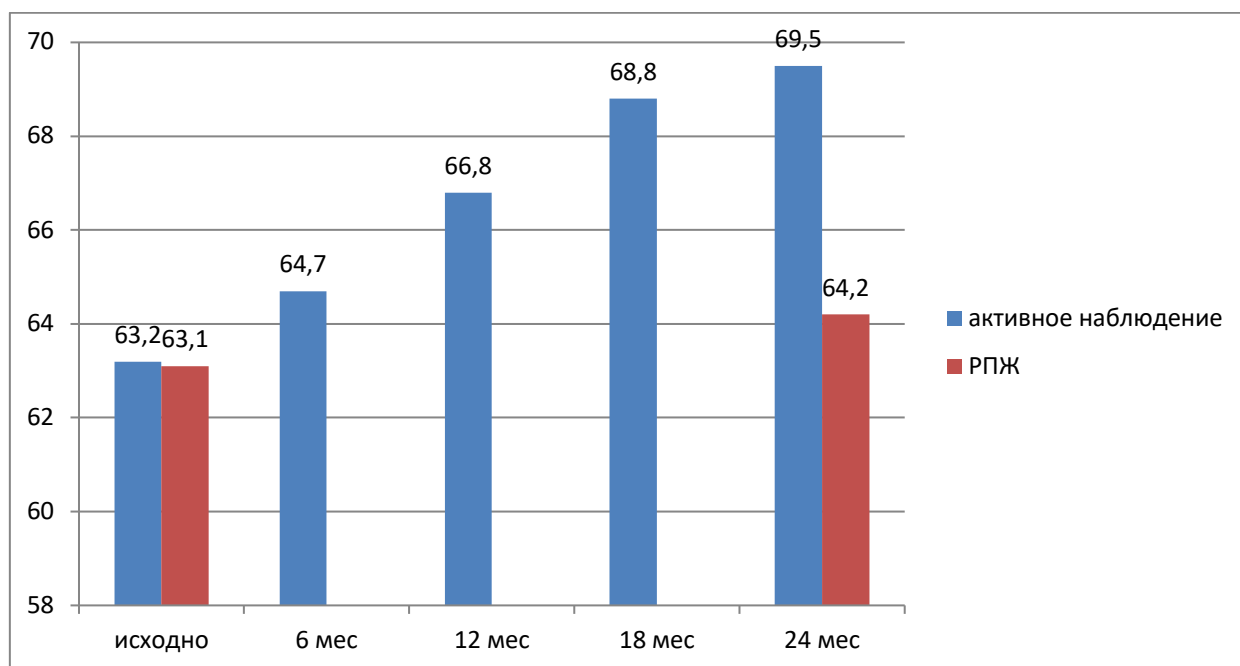


Рисунок 19 – Изменение показателей ПКЗ шкалы SF-36 у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у больных РПЖ после радикальной простатэктомии

Таблица 18 – Изменения показателей шкалы SF-36 (ФКЗ) у пациентов с РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у больных РПЖ после радикальной простатэктомии

Срок исследования	Группы наблюдения	
	I (активное наблюдение) n=40	II (РПЭ) n=44
В начале исследования	57,1±9,8	56,2±8,6
6 месяцев	59,2±8,7	
12 месяцев	61,3±7,9	
18 месяцев	64,4±8,5	
24 месяца	66,3±8,9	54,8±5,4
p	0,021	0,363

По опроснику SF-36 среднее значение в начале исследования в группе активного наблюдения (I группа) составило $63,2 \pm 11,5$ по показателю «психологический компонент Здоровья» (ПКЗ) и $57,1 \pm 9,8$ по показателю «физический компонент здоровья» (ФКЗ), в то время как во II группе ПКЗ составил $63,1 \pm 6,8$, а ФКЗ – $56,2 \pm 8,6$, спустя 24 месяца после начала исследования отмечалось повышение баллов ПКЗ до $69,5 \pm 12,4$ и ФКЗ до $66,3 \pm 8,9$ в I группе, незначительное повышение ПКЗ – до $64,2 \pm 7,4$ во II группе со снижением ФКЗ до $54,8 \pm 5,4$ ($p=0,363$) (Рисунок 20).

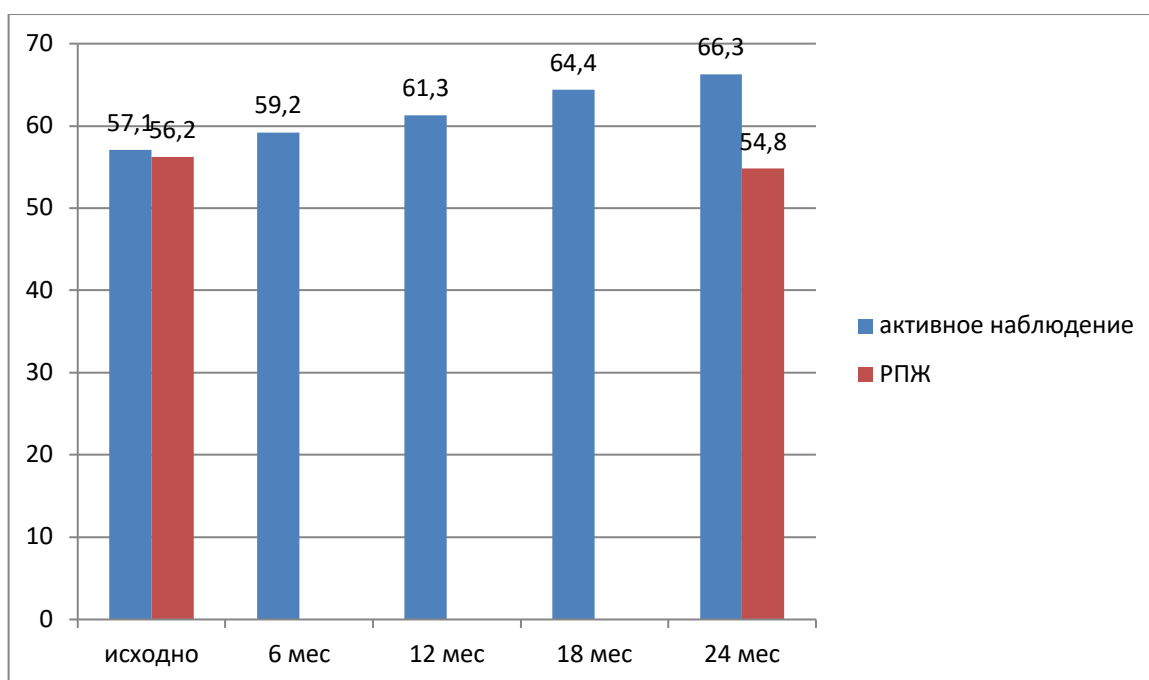


Рисунок 20 – Изменение показателей ФКЗ шкалы SF-36 у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у больных РПЖ после радикальной простатэктомии

По опроснику EPIC-26 средний балл по всем критериям первоначально составил $56 \pm 5,1$ в I группе и $54 \pm 4,4$ в группе после простатэктомии, а к 24 месяцу увеличился до $68 \pm 4,6$ в первой группе и снизился до $49 \pm 5,4$ баллов во второй группе (Таблица 19).

Таблица 19 – Изменения показателей шкалы EPIC-26 у пациентов РПЖ низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у пациентов РПЖ после радикальной простатэктомии

Срок исследования	Группа	
	I (активное наблюдение) n=40	II (РПЭ) n=44
В начале исследования	56±5,1	54±4,4
6 месяцев	58±2,5	
12 месяцев	62±1,5	
18 месяцев	66±2,5	
24 месяца	68±4,6	49±5,4
p	0,001	0,001

Результаты оценки показателей недержания мочи, половой и гормональных функций по опроснику EPIC-26 указывали на улучшение субъективной оценки психоэмоционального и физического состояния пациентов первой группы, так как средний балл по всем критериям за период исследования повысился с 56±5,1 баллов до 68±4,6. Однако во второй группе данное значение снизилось с 54±4,4 до 49±5,4 баллов (p=0,001), что может ассоциироваться с ухудшением функциональных результатов пациентов после радикальной простатэктомии (Рисунок 21).

Результаты группы активного наблюдения, возможно, стоит связывать с тем, что первоначально онкологический диагноз для пациентов был психологически более травмирующим, чем после включения в группу активного наблюдения. Результаты группы после простатэктомии, вероятно, связаны с послеоперационными осложнениями и реабилитацией.

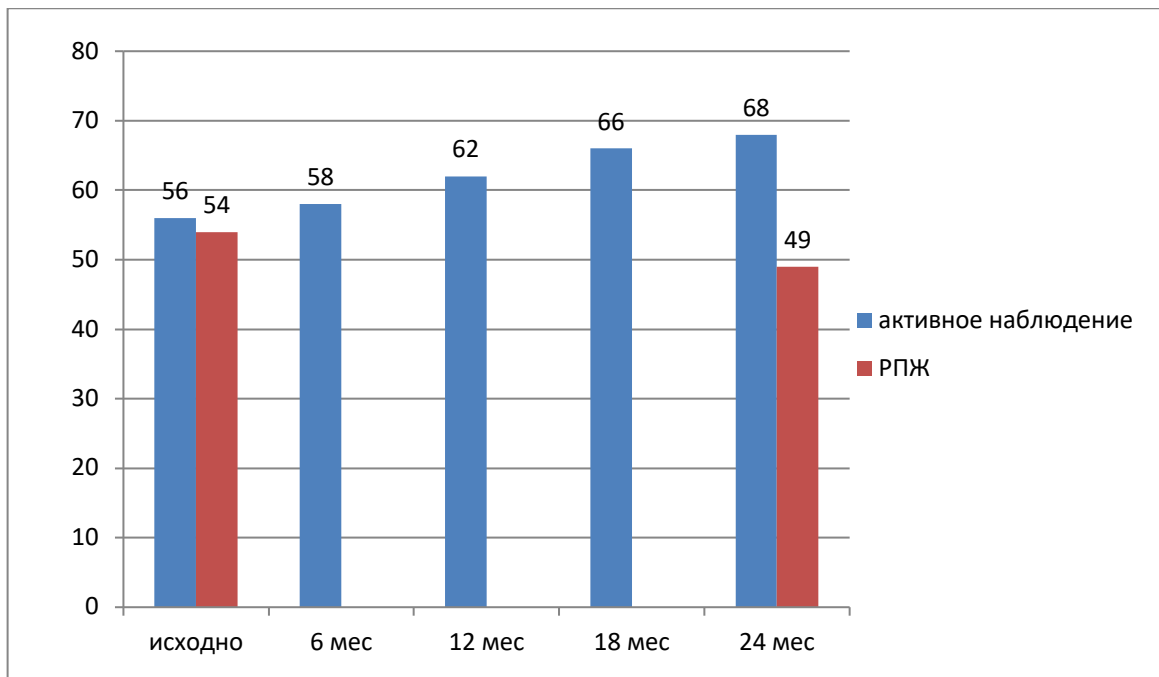


Рисунок 21 – Изменение показателя шкалы EPIC-26 у пациентов с раком простаты низкого онкологического риска в процессе активного наблюдения и у больных РПЖ после радикальной простатэктомии

Двум (5%) пациентам из I группы было проведено хирургическое лечение в связи с прогрессированием РПЖ. Говоря о каждом из этих пациентов, можно отметить, что через год активного наблюдения у одного (2,5%) пациента при проведении контрольного МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием были выявлены дополнительные опухолевые очаги в одной доле предстательной железы, а также было отмечено повышение общего ПСА крови в два раза. У второго пациента через полгода наблюдения при проведении ПРИ выявлены дополнительные подозрительные участки, в результате чего была выполнена биопсия простаты: объем поражения увеличился с 21% до 55%. Обоим пациентам была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. У обоих пациентов в послеоперационном гистологическом материале не было замечено повышения значения шкалы Глисона, а онкологический процесс не выходил за пределы капсулы предстательной железы.

Один (2,5 %) пациент предпочел лечение в связи с онкотревожностью. Биохимический рецидив с повышением общего ПСА на 0,29 ($\pm 0,09$) нг/мл был выявлен у 3 пациентов (6,8%) из II группы.

Таким образом, стратегия активного наблюдения больных низкого онкологического риска РПЖ является приоритетным методом ведения пациентов данной группы и позволяет сохранить высокое качество жизни, предлагая вариант хирургического лечения лишь при необходимости.

Несмотря на то, что радикальная простатэктомия – это наиболее часто применяемый вариант при лечении РПЖ, операция не должна восприниматься как единственный существующий безальтернативный способ лечения. Более того, в наиболее цитируемых исследованиях по данной проблеме преобладает точка зрения, что активное наблюдение помогает сохранить качество жизни пациентов на высоком уровне [117], а следовательно, можно отсрочить принятие решения о выполнении радикального вида лечения.

Также данное исследование доказывает, что при применении скрининговых диагностических методов РПЖ низкого онкологического риска можно избежать радикального лечения и его последствий (снижение эректильной функции, нарушения мочеиспускания), избрав тактикой ведения пациентов активное наблюдение, которое не несет столь значимых инвалидизирующих осложнений, что оказывает немаловажный эффект на качество жизни пациентов. С появлением новых исследований в будущем будут уточнены критерии отбора и скрининга пациентов, которые на данный момент не совсем конкретны.

Несомненно, необходимо дальнейшее проведение исследований для отражения долгосрочной перспективы данной тактики ведения пациентов, страдающих РПЖ низкого онкологического риска.

Таким образом, тактика активного наблюдения пациентов с РПЖ низкого онкологического риска позволяет сохранить качество жизни, с возможностью проведения радикального лечения в случае прогрессирования заболевания, в то время как поспешное радикальное лечение пациентов с данным диагнозом приводит к ухудшению функциональных результатов, что сказывается на качестве жизни пациентов.

3.9 Клинические примеры

Клинический пример № 1

Пациент А., 65 лет. Клинические проявления заболевания отсутствуют. Больной регулярно контролировал уровень ПСА. В ноябре 2019 года ПСА общ 4,7 нг/мл. По месту жительства была выполнена биопсия простаты из 12 точек, в 2 препаратах выявлена мелкоацинарная аденокарцинома простаты, по Глиссону – 3+3=6 баллов, поражено 24% ткани. Проведено обследование с целью стадирования заболевания и определения дальнейшей тактики лечения. В рутинных анализах крови и мочи патологических изменений не выявлено. По шкале МИЭФ-5 – 22 балла.

Верхние мочевые пути без особенностей.

Результаты ПРИ: железа увеличена в размерах, неоднородная, безболезненная при пальпации. Правая доля несколько уплотнена, бугристая. Срединная бороздка сглажена. Парапростатическая клетчатка не инфильтрирована. Слизистая над железой смещается.

При УЗИ почки без особенностей. Мочевой пузырь с четким, ровным контуром, содержимое анэхогенное, однородное. Патологических образований нет. Остаточной мочи 30 мл. Предстательная железа с четким ровным контуром, диффузно неоднородной эхоструктуры, объемом 94 см³. В периферии левой доли определяются гипоэхогенные участки. Простата не вдаётся в просвет мочевого пузыря (Рисунок 22).

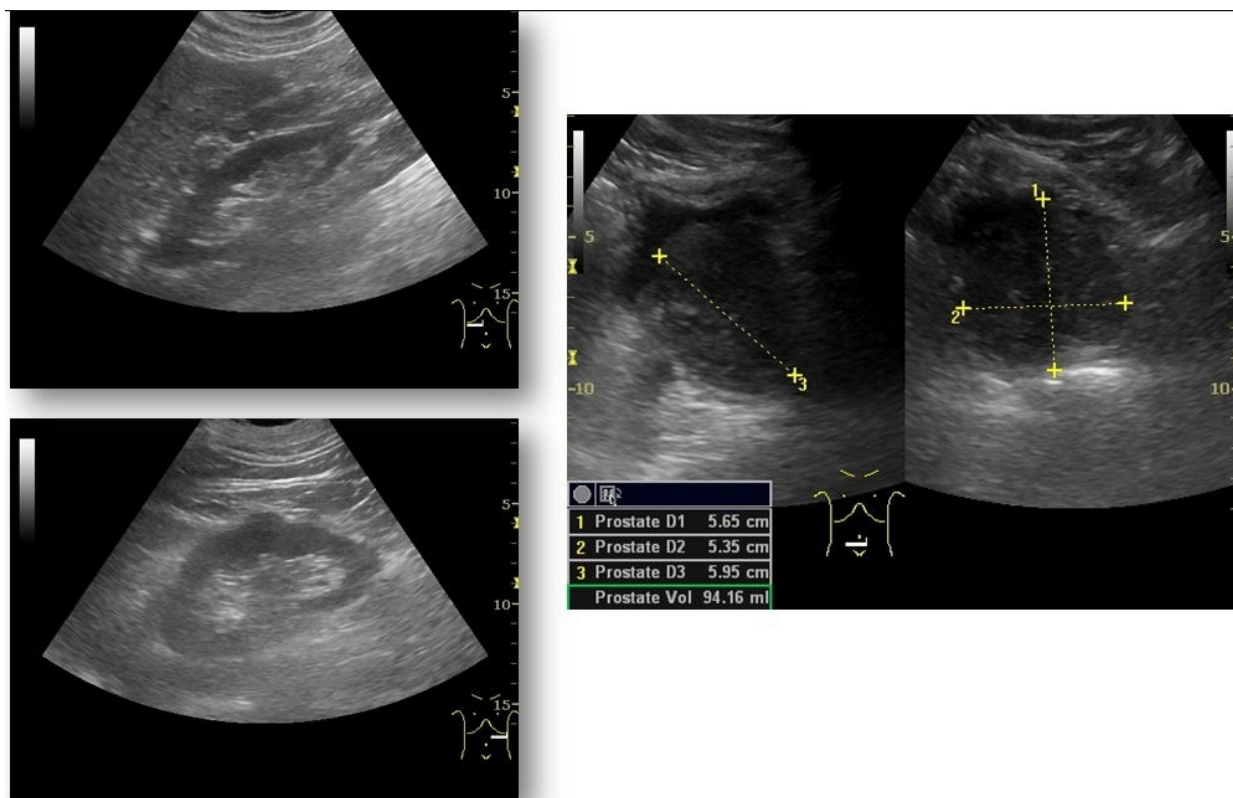


Рисунок 22 – Почки, мочевой пузырь, простата

Также пациенту было выполнено МРТ малого таза с контрастированием (Рисунок 23).

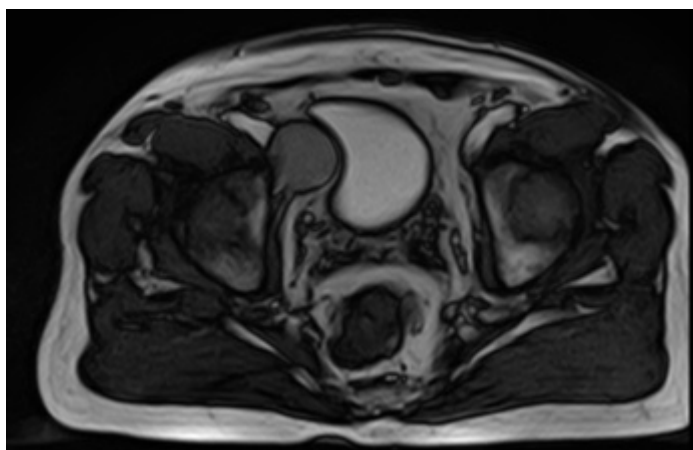


Рисунок 23 – МРТ малого таза с контрастированием

По данным МРТ зональная дифференцировка простаты не прослеживается, сигнал от железы неоднородно гипоинтенсивен. На уровне верхушки предстательной железы справа в переднем и заднелатеральном сегментах

периферической зоны определяется участок неправильной формы, с неровными бугристыми контурами, размером 11×12×21 мм. Данный участок с признаками ограничения диффузии. Наружные контуры предстательной железы на данном уровне неровные, нечеткие. После введения контрастного препарата данный участок более интенсивно и раньше других отделов предстательной железы повышает интенсивность своего сигнала (по шкале PIRADS-2 данный очаг лучевые специалисты в заключении расценивают как PIRADS 4). Мочевой пузырь физиологического наполнения, толщина стенки до 4 мм. Паравезикальная клетчатка без особенностей. Прямая кишка: стенки толщиной до 3×5 мм, участков патологического МР-сигнала не содержат. Стенки кишки с четким, ровным контуром. Данные за наличие экзофитных образований не получены. Параректальная клетчатка не изменена.

Заболевание было стадировано как cT_{2a}N₀M₀ (по Глиссону × 3+3=6 баллов), что является низким онкологическим риском. С пациентом была проведена разъяснительная беседа о методиках лечения данной стадии онкологического заболевания, в результате которой им была выбрана тактика активного наблюдения.

По опроснику SF-36 значение в начале исследования у пациента составило 61,1 по показателю «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) и 55,2 по показателю «физический компонент здоровья» (ФКЗ). По опроснику EPIC-26 средний балл по всем критериям первоначально составил 53,1. По шкале IPSS – 11 баллов. МИЭФ-5 – 22 балла.

Больному регулярно проводились анализы крови на ПСА общ, за 18 месяцев наблюдения максимальная цифра была равна 6,18 нг/мл. При пальцевом ректальном исследовании, при МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием за период наблюдения не было отмечено клинически значимой прогрессии. На основании шкал оценки качества жизни и мочеиспускания, который пациент заполнял каждые полгода, также можно было говорить об отсутствии отрицательной динамики. Однако в связи с онкотревожностью пациент на 19 месяце наблюдения предпочел оперативное лечение – роботическую

простатэктомии. Послеоперационный период проходил без особенностей. При послеоперационном патоморфологическом исследовании был подтвержден локализованный процесс «ацинарная аденокарцинома» (3+3=6 баллов по Глисон, pT2aN0M0).

Данный клинический пример демонстрирует, что за весь период наблюдения качество жизни пациента было на высоком уровне, и онкологический процесс не прогрессировал, однако онкотревожность сыграла ключевую роль для пациента в пользу радикального лечения. Возможно, исходя из данного клинического примера допустимым является включить в тактику активного наблюдения регулярные консультации пациентов у психолога с целью объективной оценки ими собственного онкологического статуса.

Клинический пример № 2

Пациент И., 60 лет, обследовался нерегулярно. Клинические проявления заболевания отсутствуют. В октябре 2019 года впервые выявлено повышение ПСА до 7,2 нг/мл, по месту жительства выполнена биопсия простаты из 12 точек, верифицирована ацинарная аденокарцинома, по Глисон – 3+3=6 баллов в 3 препаратах, общий объем поражения – 28%. Проведено обследование с целью установки стадии заболевания и определения тактики лечения. В стандартных анализах крови и мочи без патологических изменений.

Результаты ПРИ: железа несколько увеличена в размерах, однородная, безболезненная при пальпации, тугоэластической консистенции. Срединная бороздка сглажена. Парапростатическая клетчатка не инфильтрирована. Слизистая над железой смещается.

При УЗИ почки без особенностей. Мочевой пузырь с четким, ровным контуром, содержимое анэхогенное, однородное. Патологических образований нет. Остаточной мочи нет. Простата не вдаётся в его просвет. Предстательная железа с четким ровным контуром, объемом 44 см³, диффузно неоднородной эхоструктуры за счет мелких гиперэхогенных включений без акустической дорожки. Гипоэхогенных участков, зон патологической гиперваскуляризации не выявлено.

Пациенту выполнено МРТ малого таза с контрастированием. Данных за лимфаденопатию не получено. Характерные для рака изменения предстательной железы не визуализированы. Установлена стадия cT_{1c}N₀M₀, что является низким онкологическим риском, с пациентом была проведена разъяснительная беседа о методиках лечения данной стадии заболевания, в итоге им была выбрана тактика активного наблюдения.

По опроснику SF-36 значение в начале исследования у пациента составило 59,1 по показателю «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) и 53,1 по показателю «физический компонент здоровья» (ФКЗ).

По опроснику EPIC-26 средний балл по всем критериям первоначально составил 52,2. По шкале IPSS – 8 баллов, по шкале МИЭФ-5 – 21 балл.

Больному регулярно проводились анализы крови на ПСА общ, за 24 месяца наблюдения максимальная цифра была равна 7,11 нг/мл. При пальцевом ректальном исследовании, при МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием за период наблюдения не было отмечено клинически значимой прогрессии. На основании шкал оценки качества жизни и мочеиспускания, который пациент заполнял каждые полгода, также можно было говорить об отсутствии отрицательной динамики. Пациент продолжает активное наблюдение.

Клинический пример № 3

Пациент А., 62 года. Клинические проявления заболевания отсутствуют. Больной регулярно контролировал уровень ПСА. В ноябре 2019 года ПСА общ 5,1 нг/мл. По месту жительства была выполнена биопсия простаты из 12 точек, в 4 препаратах выявлена мелкоацинарная аденокарцинома простаты, по Глиссону – 3+3=6 баллов, поражено – 32% ткани. Проведено обследование с целью стадирования заболевания и определения дальнейшей тактики лечения. В рутинных анализах крови и мочи патологических изменений не выявлено. По шкале МИЭФ-5 – 22 балла.

Верхние мочевые пути без особенностей.

Результаты ПРИ: железа увеличена в размерах, однородная, безболезненная при пальпации. Правой доля несколько уплотнена, бугристая. Срединная бороздка

сглажена. Парапростатическая клетчатка не инфильтрирована. Слизистая над железой смещается.

При УЗИ почки без особенностей. Мочевой пузырь с четким, ровным контуром, содержимое анэхогенное, однородное. Патологических образований нет. Остаточной мочи – 18 мл. Предстательная железа с четким неровным контуром, диффузно неоднородной эхоструктуры, объемом 21 см³. В периферии правой доли определяются гипозоногенные участки. Простата не вдаётся в просвет мочевого пузыря.

Также пациенту было выполнено МРТ малого таза с контрастированием. По данным МРТ в правой доле предстательной железы определяется очаг размерами 1,6×1,1×0,7 см, активно накапливающий контрастный препарат (PIRADS 4), экстрапростатического роста не отмечено, лимфаденопатия не визуализируется.

Заболевание было стадировано как cT_{2a}N₀M₀ (по Глиссону – 3+3=6 баллов), что является низким онкологическим риском, с пациентом была проведена разъяснительная беседа о методиках лечения данной стадии заболевания, в итоге им было выбрано оперативное лечение в объеме роботической радикальной простатэктомии.

Принимая во внимание активную половую жизнь пациента, данные МИЭФ, 12 ноября 2019 года пациенту выполнена роботическая нервосберегающая простатэктомия. На 6 сутки после операции пациенту выполнена ретроградная цистография, после чего катетер удален. Пациент выписан из стационара на 7 сутки после операции.

По опроснику SF-36 значение в начале исследования у пациента составило 57,2 по показателю «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) и 58,1 по показателю «физический компонент здоровья» (ФКЗ). По опроснику EPIC-26 средний балл по всем критериям первоначально составил 49,6. По шкале IPSS – 11 баллов. МИЭФ-5 – 19 балла.

На основании шкал оценки качества жизни и мочеиспускания, который пациент заполнял каждые полгода, можно говорить об отрицательной динамике качества жизни на 18 месяце наблюдения. По опроснику SF-36 значение в начале

исследования у пациента составило 53,1 по показателю «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) и 49,4 по показателю «физический компонент здоровья» (ФКЗ). По опроснику EPIC-26 средний балл по всем критериям первоначально составил 48,1. По шкале IPSS – 9 баллов. МИЭФ-5 – 15 баллов.

Больному регулярно проводились анализы крови на ПСА общ, на 19 месяце наблюдения отмечено повышение уровня ПСА общ до 0,4 нг/мл, состояние пациента расценено как проявление биохимического рецидива. Пациенту выполнена ПЭТ КТ ПСМА, по результатам которой выявлена тазовая лимфаденопатия, в дальнейшем назначена лучевая, гормональная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью исследования было сравнение качества жизни пациентов, находящихся на активном наблюдении, и пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, при раке предстательной железы низкого онкологического риска. На основании результатов опросников EPIC, SF-36, МИЭФ и IPSS, оценивающих качество жизни, мы установили, что пациенты, находящиеся на активном наблюдении, имеют более высокое качество жизни, чем пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию. Важно отметить, что в течение наблюдения некоторые показатели качества жизни даже улучшаются. Это может быть связано с тем, что пациенты со временем более объективно относятся к своему онкологическому диагнозу и более трезво оценивают риски прогрессии заболевания. Двухлетняя раково-специфическая выживаемость среди всех пациентов, как на активном наблюдении, так и после радикальной простатэктомии, составила 100%.

Стоит отметить, что лишь двое пациентов (5%) были подвержены активному лечению в связи с прогрессированием рака простаты, обоим пациентам была выполнена роботическая радикальная простатэктомия. Один пациент предпочел активное лечение в связи с онкологической тревожностью, ему была выполнена низкодозная брахитерапия. Психологический фактор играет важную роль в качестве жизни пациентов, находящихся на активном наблюдении. Поэтому важно найти правильный подход к каждому пациенту и обеспечить ему поддержку со стороны семьи. Мы отметили, что психологическое благополучие семейных пациентов выше, чем у пациентов, не имеющих семьи.

У 3 из 44 пациентов после радикальной простатэктомии был биохимический рецидив и назначена гормональная и лучевая терапия. Лишь один пациент из группы активного наблюдения был подвержен хирургическому лечению по поводу инфравезикальной обструкции – лазерной энуклеации гиперплазии простаты.

На наш взгляд, наиболее правильно применять тактику активного наблюдения лишь в отношении больных с низким онкологическим риском рака

простаты, и объем поражения опухолевой тканью при биопсии простаты должен составлять не более 27%. Мы связываем тесную связь между объемом опухолевого поражения при биопсии и прогрессией заболевания, так как у обоих пациентов с прогрессией заболевания в группе активного наблюдения объем поражения был более 30%.

Активное наблюдение является предпочтительным подходом к лечению пациентов с низким онкологическим риском рака предстательной железы. Это связано с тем, что при активном наблюдении пациенты сохраняют хорошее качество жизни, а онкологические результаты сопоставимы с результатами радикальной простатэктомии.

В группе радикальной простатэктомии 27 пациентам была выполнена билатеральная нервосберегающая техника и 8 пациентам – моностеральная, что не являлось предиктором в улучшении качества мочеиспускания и эректильной функции на 6 и 12 месяце исследования, в обеих группах средний балл по шкале МИЭФ составил 20 баллов.

Критерий перехода из активного наблюдения – выход из группы низкого онкологического риска. В этом случае обязательно выполняется биопсия простаты для определения объема активного лечения.

МРТ является неотъемлемым инструментом активного наблюдения, так как наличие экстрапростатического роста опухоли и пораженных лимфатических узлов является одним из ключевых показаний к активному лечению.

ВЫВОДЫ

1. Качество жизни значимо лучше у больных, подвергшихся активному наблюдению ($p < 0,05$).
2. Ранняя раково-специфическая выживаемость у больных с низким онкологическим риском не ухудшается даже при отсутствии лечения. Однако для мониторинга онкологического статуса этой группы пациентов необходимо активное наблюдение ($p > 0,5$).
3. Частота перехода от тактики активного наблюдения к активному лечению у больных раком простаты низкого онкологического риска составила 5%.
4. Оперативное лечение (лазерная энуклеация гиперплазии простаты) в связи с прогрессированием инфравезикальной обструкции было выполнено лишь 1 пациенту из 32 с гиперплазией простаты в период активного наблюдения, что предусматривает допустимым данный мониторинг к пациентам с аденомой простаты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с низким онкологическим риском рака простаты следует расценивать активное наблюдение как основной метод мониторинга.

2. Важно применять тактику активного наблюдения лишь в отношении больных с низким онкологическим риском рака простаты, при этом объем поражения опухолевой тканью при биопсии простаты (при верификации онкологического диагноза) не должен составлять более 27% пораженных биоптатов.

3. Наличие инфравезикальной обструкции у пациентов с низким онкологическим риском рака простаты не должно являться противопоказанием к проведению активного наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

б/х – биохимический

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГТ – гормональная терапия

ДИ – доверительный интервал

КТ – компьютерная томография

л/у – лимфоузел

ЛАЭ – лимфаденэктомия

ЛТ – лучевая терапия

МАБ – максимальная андрогенная блокада

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простат-специфический антиген

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

EAU – European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активное наблюдение при раке простаты: кому, когда и как / М.С. Татаркин, Е.А. Лаухтина, К.И. Адельман [и др.] // Сеченовский вестник. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 37–44.
2. Аляев, Ю.Г. Магнитно-резонансная томография в урологии / Ю.Г. Аляев, В.Е. Синицин, Н.А. Григорьев. – Москва : Практическая медицина, 2005. – 270 с. – Текст: непосредственный.
3. Войтко, Д.А. Комплексный подход к совершенствованию организации лечебно-диагностической помощи при раке предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / Войтко Дмитрий Алексеевич; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва, 2015. – 146 с.
4. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3. – С. 85.
5. Динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография в диагностике локализованных стадий рака простаты / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Н.А. Григорьев, Е.А. Безруков // Сибирский онкологический журнал. – 2002. – № 3-4. – С. 24.
6. Карман, А.В. Мультифокальная биопсия под трансректальным ультразвуковым контролем в диагностике рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Карман Андрей Вениаминович; Государственное научное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». – Минск, 2009.
7. Крашенинников, А.А. Хирургическое лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.6. Онкология,

лучевая терапия / Крашенинников Алексей Артурович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. – Москва, 2021. – 184 с.

8. Маилян, О.А. Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.13. Урология и андрология / Маилян Овсеп Араратович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 140 с.

9. Морозов, О.А. Результаты хирургического лечения больных раком простаты высокого риска прогрессии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.23 – Урология / Морозов Андрей Олегович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2019. – 122 с.

10. Недержание мочи после радикальной простатэктомии (обзор литературы) / П.С. Кызласов, М.М. Соколышник, Н.В. Байкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 3. – С. 38–41.

11. Первые результаты активного наблюдения за больными раком предстательной железы низкого онкологического риска / Э.Н. Гасанов, Д.В. Чиненов, Г.Н. Акопян, Е.В. Шпоть, М.А. Кодзоков, П.И. Головня, А.А. Магомедов, Д.К. Караев, Я.Н. Чернов, Л.М. Рапопорт // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, № 2. – С. 78–83.

12. Перепечай, В.А. Оптимизация хирургического лечения мышечно-инвазивного и местнораспространенного рака мочевого пузыря: дис. ... док. мед. наук: 14.01.23 – Урология / Перепечай Вадим Анатольевич; ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2016. – 420 с.

13. Пшихачев, А.М. Клинико-морфологические аспекты хронического простатита: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 – Урология / Пшихачев Ахмедхан Мухамедович; ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России. – Москва, 2011. – 150 с.

14. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации, 2018 [Электронный ресурс] / Российское общество урологов. – Режим доступа: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf

15. Рак предстательной железы низкого онкологического риска: оценка качества жизни после хирургического лечения и при активном наблюдении / Э.Н. Гасанов, Е.В. Шпоть, А.А. Магомедов, Д.В. Чиненов, А.В. Проскура, П.И. Головня, Е.С. Капралова, В.С. Тихонова, Л.М. Рапопорт // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, № 4. – С. 60–67.

16. Раннее удаление уретрального катетера после робот-ассистированной радикальной простатэктомии / М.А. Кодзоков, Е.В. Шпоть, Г.Н. Акопян, А.В. Проскура, Э.Н. Гасанов, М.А. Газимиев // Урология. – 2022. – № 4. – С. 5–9.

17. Результаты хирургического лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском прогрессирования / А.А. Крашенинников, С.А. Сергиенко, Б.Я. Алексеев [и др.] // Тезисы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (19–21 мая 2016 года, Москва). – Москва : Квазар, 2016. – С. 99.

18. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание объединения брахитерапевтов России (ОБР), 4.10.2014, Москва / А.В. Зырянов, В.Н. Ощепков, П.В. Свиридов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 37–47.

19. Сравнительная оценка качества жизни больных раком простаты низкого онкологического риска после радикальной простатэктомии и при активном наблюдении / Э.Н. Гасанов, Е.В. Шпоть, М.А. Кодзоков, А.О. Морозов, А.В. Проскура, Л.М. Рапопорт // Вопросы урологии и андрологии. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 34–38.

20. Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии / Е.В. Шпоть, Д.В. Чиченов, Я.Н. Чернов, А.Ю. Вотяков,

Э.Н. Гасанов, Л.М. Рапопорт // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 44–48.

21. Цыбульский, А.Д. Внутритканевая радиотерапия рака предстательной железы: дис. ... док. мед. наук: 14.01.12 – Онкология / Цыбульский Алексей Дмитриевич; ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. – Москва, 2021. – 394 с.

22. Чернов, Я.Н. Сравнительная оценка экстраперитонеоскопической, лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 – Урология / Перепечай Вадим Анатольевич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2019. – 122 с.

23. Чиссов, В.И. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации / В.И. Чиссов, И.Г. Русаков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2-3. – С. 6–7.

24. 12-year results of permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer / L. Potters, C. Morgenstern, E. Calugaru [et al.] // Journal Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 1562–1566.

25. A longitudinal study of anxiety, depression and distress as predictors of sexual and urinary quality of life in men with prostate cancer / S. Punnen, J. Cowan, L.B. Dunn [et al.] // BJU Int. – 2013. – Vol. 112(2). – P. E67–E75. – doi: 10.1111/bju.12209.

26. A longitudinal study of predictors of sexual dysfunction in men on active surveillance for prostate cancer / S.M. Pearce, C.H.E. Wang, D.E. Victorson [et al.] // Sexual medicine. – 2015. – Vol. 3(3). – P. 156–164.

27. A quantitative analysis of the prevalence of clinical depression and anxiety in patients with prostate cancer undergoing active surveillance / S. Watts, G. Leydon, C. Eyles [et al.] // Br. Med. J. Open. – 2015. – Vol. 5. – P. 1–7. – doi: 10.1136/bmjopen-2014-006674.

28. Abbreviated protocols compared with multiparametric MRI for the assessment of extraprostatic extension in prostate carcinoma: a multi-reader study / A.

Station, A. Ponciglione, R. Cuocolo [et al.] // *AnticancerRes.* – 2019. – Vol. 39(8). – P. 4449–4454.

29. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review / F.B. Thomsen, K. Brasso, L.H. Klotz [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 109(8). – P. 830–835. – doi: 10.1002/jso.23584.

30. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience / H.B. Musunuru, T. Yamamoto, L. Klotz [et al.] // *J Urol.* – 2016. – Vol. 196(6). – P. 1651–1658. – doi: 10.1016/j.juro.2016.06.102.

31. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study / M. Bul, X. Zhu, R. Valdagni [et al.] // *Eur Urol.* – 2013. – Vol. 63. – P. 597–603.

32. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Need for intervention and survival at 10 years / M.A. Preston, A.S. Feldman, J.J. Coen [et al.] // *Urol Oncol.* – 2015. – Vol. 33(9). – P. 383. – doi: 10.1016/j.urolonc.2015.04.015.

33. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018 / A. Briganti, N. Fossati, J.W.F. Catto [et al.] // *Eur Urol.* – 2018. – Vol. 74(3). – P. 357–368. – doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.008.

34. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices / N. Kinsella, J. Helleman, S. Bruinsma [et al.] // *Transl Androl Urol.* – 2018. – Vol. 7(1). – P. 83–97. – doi: 10.21037/tau.2017.12.24.

35. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort / J.J. Tosoian, M. Mamawala, J.I. Epstein [et al.] // *European Urology.* – 2020. – Vol. 77(6). – P. 675–682. – doi: 10.1016/j.eururo.2019.12.017.

36. Ahmed, H.U. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study / H.U. Ahmed, R.G. Hindley, L. Dickinson // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13(6). – P. 622–632.

37. Alicikus, Z.A. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer / Z.A. Alicikus // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P. 1429–1437.

38. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy / Y. Yamada, L. Rogers, D.J. Demanes [et al.] // *Brachytherapy*. – 2012. – Vol. 11. – P. 20–32.
39. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy / B.J. Davis, E.M. Horwitz, W.R. Lee [et al.] // *Brachytherapy*. – 2012. – Vol. 11. – P. 6–19.
40. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer / R.C. Chen, R. Basak, A. Meyer [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317. – P. 1141–1150. – doi: 10.1001/jama.2017.1652.
41. Association between radiation therapy, surgery or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years / D.A. Barocas, J. Alvarez, M.J. Resnick [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317. – P. 1126–1140. – doi: 10.1001/jama.2017.1704.
42. Association of Genomic Domains in BRCA1 and BRCA2 with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness / V.L. Patel, E.L. Busch, T.M. Friebe [et al.] // *Cancer Res*. – 2020. – Vol. 80(3). – P. 624–638. – doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-1840.
43. Barret, E. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer / E. Barret, Y. Ahallal, R. Sanchez-Salas // *Eur Urol*. – 2013. – Vol. 63(4). – P. 618–622.
44. Barrett, T. The emerging role of MRI in active surveillance for prostate cancer and current issues / T. Barrett, M. Haider // *Am J Roentgenol*. – 2017. – Vol. 208(1). – P. 131–139.
45. Benoit, R.M. Complications after radical retropubic prostatectomy in the Medicare population / R.M. Benoit, M.J. Naslund, J.K. Cohen // *Urology*. – 2000. – Vol. 56. – P. 116–120.
46. Bergman, J. Quality of life in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer / J. Bergman, M.S. Litwin // *J Natl Cancer Inst Monogr*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 242–249.

47. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer / A.V. D'Amico, R. Whittington, S.B. Malkowicz [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 280(11). – P. 969–974. – doi: 10.1001/jama.280.11.969.
48. Bray, F. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context / F. Bray, M. Pineros // *Salud Publica Mex*. – 2016. – Vol. 58. – P. 104–117.
49. Bray, F. Epidemiology of prostate cancer in Europe: patterns, trends and determinants / F. Bray, L. Kiemeny // *Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach* / M. Bolla, H. van Poppel, editors. – Berlin: Springer-Verlag, 2017. – P. 1–11.
50. Burden of focal cryoablation versus brachytherapy versus active surveillance in the treatment of very low-risk prostate cancer: A preliminary head-to-head comprehensive assessment / M.A. De Cerqueira, W.W. Laranja, B.C. Sanches [et al.] // *Eur. J. Cancer Care*. – 2015. – Vol. 24. – P. 929–937. – doi: 10.1111/ecc.12307
51. *Cancer Medicine* / S.R. Denmeade, J.T. Isaacs, R.C. Bast [et al.] eds. – 5th edn. Hamilton, Ontario: B. C. Decker, Inc., 2000. – P. 765–776.
52. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high-risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group / P. Grimm, I. Billiet, D. Bostwick [et al.] // *BJU international*. – 2012. – Vol. 109. – P. 22–29.
53. Comparison of dual- and multiparametric magnetic resonance imaging for selecting men for active surveillance / K.D. Thestrup, V. Løgager, L. Boesen, H.S. Thomsen // *ActaRadiolOpen*. – 2019. – Vol. 8(8). – P. 205.
54. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer / J.T. Wei, R.L. Dunn, H.M. Sandler [et al.] // *J ClinOncol*. – 2002. – Vol. 20. – P. 557–566.
55. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes / N.N. Stone, L. Potters, B.J. Davis [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – Vol. 69(5). – P. 1472–1477.

56. Dandapani, S.V. Measuring health-related quality of life consequences from primary treatment for early-stage prostate cancer / S.V. Dandapani, M.G. Sanda // *SeminRadiatOncol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 67–72.

57. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer / N.L. Keating, A.J. O'Malley, S.J. Freedland [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – P. 39–46.

58. Dickey, S.L. The Quality of Life among Men Receiving Active Surveillance for Prostate Cancer: An Integrative Review / S.L. Dickey, C.J. Grayson // *Healthcare (Basel).* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 14.

59. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting low-grade prostate cancer in potential candidates for active surveillance / T.H. Kim, J.Y. Jeong, S.W. Lee [et al.] // *Euroradiol.* – 2015. – Vol. 25. – P. 1786–1792.

60. Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity? / K.L. Burnet, C. Parker, D. Dearnaley [et al.] // *Br. J. Urol. Int.* – 2007. – Vol. 100. – P. 540–543. – doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07009.x.

61. Droz, J.P. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology / J.P. Droz // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 404–414.

62. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent / N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 71(4). – P. 618–629. – doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.

63. Effect of repeated prostate biopsies on erectile function in men on active surveillance for prostate cancer / K. Braun, Y. Ahallal, D.D. Sjoberg [et al.] // *J. Urol.* – 2014. – Vol. 191. – P. 744–749. – doi: 10.1016/j.juro.2013.08.054.

64. Eggener, S.E. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities / S.E. Eggener, P.T. Scardino, P.R. Carroll // *J Urol.* – 2007. – Vol. 178(6). – P. 2260–2267.

65. ESUR Guidelines for Prostate MRI 2012 / J.O. Barents, J. Richenberg, R. Clements [et al.] // *EurRadiol.* – 2012. – Vol. 22(4). – P. 746–757.

66. European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. European Association U. Arnhem, The Netherlands: Eur Association of Urology Guidelines Office 2018: 1374 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf, free.

67. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression / R. Choo, L. Klotz, C. Danjoux [et al.] // J Urol. – 2002. – Vol. 167. – P. 1664–1669.

68. Feldman, B.J. The development of androgen-independent prostate cancer / B.J. Feldman, D. Feldman // Nat Rev Cancer. – 2001. – Vol. 1. – P. 34–45.

69. Focal therapy in primary localised prostate cancer: The European Association of Urology Position in 2018 / H.G. van der Poel, R.C.N. van den Bergh, E. Briers [et al.] // Eur Urol. – 2018. – Vol. 74. – P. 84–91.

70. Galbraith, M.E. Quality of life, health outcomes, and identity for patients with prostate cancer in five different treatment groups / M.E. Galbraith, J.M. Ramirez, L.W. Pedro // Oncol Nursing Forum. – 2001. – Vol. 28(3). – P. 551–560.

71. Garisto, J.D. Active surveillance for prostate cancer: how to do it right / J.D. Garisto, L. Klotz // Oncology (Williston Park). – 2017. – Vol 31(5). – P. 333–340.

72. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394–424. – doi: 10.3322/caac.21492.

73. Harrison's principles of internal medicine / D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser [et al.]. – 18th ed. – New York : McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2011.

74. Health-related quality of life for men with low risk prostate cancer managed with active surveillance compared to a cancer-screening cohort without prostate cancer / K. Pham, C. Jeldres, R. Johnston [et al.] // J. Urol. – 2014. – Vol. 191. – P. 147. – doi: 10.1016/j.juro.2014.02.560.

75. Hegarty, J.M. Uncertainty and quality of life among men undergoing active surveillance for prostate cancer in the United States and Ireland / J.M. Hegarty // *Am. J. Men's Health*. – 2008. – Vol. 2. – P. 133–142. – doi: 10.1177/1557988307300467.
76. Histopathological outcomes after irreversible electroporation for prostate cancer: results of an ablate and resect study / W. van den Bos, R.R. Jurhill, D.M. de Bruin [et al.] // *J Urol*. – 2016. – Vol. 196. – P. 552–559.
77. Hudes, G.R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer / G.R. Hudes // *J Clin Oncol*. – 1992. – Vol. 10. – P. 1754–1761.
78. Hudes, G.R. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer / G.R. Hudes // *J Clin Oncol*. – 1997. – Vol. 15. – P. 3156–3163.
79. Huggins, C. Studies on prostatic cancer: 2. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland / C. Huggins, R.C. Stephens, C.V. Hodges // *Arch Surg*. – 1941. – Vol. 43. – P. 209.
80. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes / S.M. Alibhai, M. Duong-Hua, R. Sutradhar [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27. – P. 3452–3458.
81. Initial management of low-risk localized prostate cancer in the UK: analysis of the British Association of Urological Surgeons Cancer Registry / G.P. McVey, S. McPhail, S. Fowler [et al.] // *BJU Int*. – 2010. – Vol. 106(8). – P. 1161–1164.
82. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M.M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur Urol*. – 2012. – Vol. 61. – P. 1079–1092.
83. Investigators SPCG-4 Investigators. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial / E. Johansson, G. Steineck, L. Holmberg [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2011. – Vol. 12. – P. 891–899.

84. Kantoff, P.W. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study / P.W. Kantoff // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2506–2513.
85. Kasivisvanathan, V. Focal therapy for prostate cancer: rationale and treatment opportunities / V. Kasivisvanathan, M. Emberton, H.U. Ahmed // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2013. – Vol. 25. – P. 461–473.
86. Klotz, L. Active surveillance for low-risk prostate cancer / L. Klotz // *Curr Urol Rep.* – 2015. – Vol. 16(4). – P. 24. – doi: 10.1007/s11934-015-0492-z.
87. Lamb, M.N. Patients' perspectives on fecal incontinence after brachytherapy for localized prostate cancer / M.N. Lamb, L. Trabinino, A. Hackford // *Dis Colon Rectum.* – 2011. – Vol. 54. – P. 615–621.
88. Lindner, U. Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future consideration / U. Lindner, J. Trachtenberg, N. Lawrentschuk // *Nat Rev Urol.* – 2010. – Vol. 7(10). – P. 562–571.
89. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values / V.K. Wadhwa, R. Weston, R. Mistry [et al.] // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 104. – P. 800–805.
90. Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial / K.L. Taylor, G. Luta, A.B. Miller [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2768–2775.
91. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer / L. Klotz, D. Vesprini, P. Sethukavalan [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 272–277.
92. Long-term outcome in patients with a Gleason score ≤ 6 prostate cancer treated by radical prostatectomy / M. Birkhahn, D.F. Penson, J. Cai [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 108. – P. 660–664.
93. Mattiuzzi, C. Current Cancer Epidemiology glossary / C. Mattiuzzi, G. Lippi // *J Epidemiol Glob Health.* – 2019. – Vol. 9(4). – P. 217–222.

94. Mental health in men treated for early-stage prostate carcinoma: a posttreatment, longitudinal quality of life analysis from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor / M.S. Litwin, D.P. Lubeck, G.M. Spitalny [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95(1). – P. 54–60.

95. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation / M.J. Zelefsky, D.A. Kuban, L.B. Levy [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2007. – Vol. 67(2). – P. 327–333.

96. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer under active surveillance / J.K. Mullins, D. Bonekamp, P. Landis [et al.] // *BJU Int*. – 2013. – Vol. 111. – P. 1037–1045.

97. Multiparametric magnetic resonance imaging in the treatment and diagnosis of prostate cancer: modern applications and strategies / D.J. Lee, H.U. Ahmed, C.M. Moore [et al.] // *Curr Urol Rep*. – 2014. – Vol. 15(3). – P. 390.

98. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review / M. Valerio, Y. Cerantola, S.E. Eggener [et al.] // *Eur Urol*. – 2017. – Vol. 71(1). – P. 17–34. – doi:10.1016/j.eururo.2016.08.044.

99. Onik, G. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation / G. Onik, P. Mikus, B. Rubinsky // *Technol Cancer Res Treat*. – 2007. – Vol. 6. – P. 295–300.

100. Patient-reported health related quality-of-life (hrqol) outcomes of patients on active surveillance: Results of a prospective, longitudinal, single-center study / C. Ercole, T. Krebs, D. Prots [et al.] // *J. Urol*. – 2014. – Vol. 191. – P. e665. – doi: 10.1016/j.juro.2014.02.1835

101. Patient-reported outcomes after monitoring, Surgery, or radiotherapy for prostate cancer / J.L. Donovan, F. Hamdy, M. Lane [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 1425–1437. – doi: 10.1056/NEJMoa1606221.

102. Perform systematic MRI-targeted biopsies, alone or in combination, to predict adverse disease in MRI-positive low-risk prostate cancer patients eligible for

active surveillance / G. Ploussard, J.B. Beauval, M. Lesourd [et al.] // *World Journal of Urology*. – 2020. – Vol. 38. – P. 663–671.

103. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies / W. J. Catalona, G.F. Carvalhal, D.E. Mager [et al.] // *J Urol*. – 1999. – Vol. 162. - P. 433–438.

104. Pretreatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review / G. Rodrigues, P. Warde, T. Pickles [et al.] // *Can Urol Assoc J*. – 2012. – Vol. 6(2). – P. 121–127. – doi: 10.5489/cuaj.11085.

105. Prospective quality-of-life outcomes for low-risk prostate cancer: Active surveillance versus radical prostatectomy / C. Jeldres, J. Cullen, L.M. Hurwitz [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – P. 2465–2473. – doi: 10.1002/cncr.29370.

106. Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life: Results of the Finnish arm of the prospective trial / H. Vasarainen, U. Lokman, M. Ruutu [et al.] // *Br. J. Urol. Int*. – 2011. – Vol. 109. – P. 1614–1619. – doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10677.x.

107. Prostate cancer in young men: an important clinical entity / C.A. Salinas, A. Tsodikov, M. Ishak-Howard [et al.] // *Nat Rev Urol*. – 2014. – Vol. 11. – P. 317–323.

108. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program / A.E. Ross, S. Loeb, P. Landis [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28(17). – P. 2810–2816. – doi: 10.1200/JCO.2009.25.7311.

109. PSA density does not improve dual-parameter MRI diagnosis of prostate cancer in a biopsy-naive population / R. Cuocolo, A. Stanzione, G. Rusconi [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2018. – Vol. 104. – P. 64-70.

110. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors / M.G. Sanda, R.L. Dunn, J. Michalski [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1250–1261.

111. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors / M.G. Sanda, R.L. Dunn, J. Michalski [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1250–1261.

112. Quality of life in patients with low-risk prostate cancer. A comparative retrospective study: Brachytherapy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus active surveillance / C. Acar, C. Schoffemeer, C. Tillier [et al.] // *J. Endourol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 117–124. – doi: 10.1089/end.2013.0349.

113. Ramsay, C. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer / C. Ramsay // *Health Technol Assess.* – 2012. – Vol. 16(41). – P. 1–313.

114. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy / I. Kaplan, N.E. Oldenburg, P. Meskell [et al.] // *Magn Reson Imaging.* – 2002. – Vol. 20(3). – P. 295–299. – doi: 10.1016/s0730-725x(02)00490-3.

115. Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favorable-risk prostate cancer undergoing active surveillance / P.A. Parker, J.W. Davis, D.M. Latini [et al.] // *Br. J. Urol. Int.* – 2016. – Vol. 117. – P. 469–477. – doi: 10.1111/bju.13099.

116. Saylor, P.J. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer / P.J. Saylor, M.R. Smith // *J Urol.* – 2013. – Vol. 189 (1 suppl). – P. 34–43.

117. Sella, A. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer / A. Sella // *J Clin Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 683–688.

118. Sexual function with localized prostate cancer: Active surveillance vs radical therapy / R.C. Van den Bergh, I.J. Korfage, M.J. Roobol [et al.] // *Br. J. Urol. Int.* – 2012. – Vol. 110. – P. 1032–1039. – doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10846.x.

119. Systematic biopsy does not worsen disease in patients undergoing targeted biopsy for PI-RADS 5 lesions identified on magnetic resonance imaging during active prostate cancer surveillance / A. Arabi, M. Dibaja, G. Yaguchi [et al.] // *Urology.* – 2019. – Vol. 134. – P. 168–172.

120. Tannock, I.F. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian

randomized trial with palliative end points / I.F. Tannock // *J Clin Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1756–1764.

121. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management / M.R. Cooperberg, D.P. Lubeck, M.V. Meng [et al.] // *J ClinOncol.* – 2004. – Vol. 22(11). – P. 2141–2149.

122. The epidemiology of prostate cancer / C.H. Pernar, E.M. Ebot, K.M. Wilson [et al.] // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2018. – Vol. 8(12). – P. 361. – doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A030361.

123. The role of 3 Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the selection of prostate cancer patients for active surveillance / C.W. Jeong, Y.H. Park, S.I. Hwang [et al.] // *ProstateInt.* – 2014. – Vol. 2. – P. 169-175.

124. The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature / W. Dale, P. Bilir, M. Han, D. Meltzer // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104(3). – P. 467-478.

125. The role of multiparametric 3.0 Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance / B.H. Park, G.G. Jeong, S.H. Chu [et al.] // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 113. – P. 864–870.

126. Tumor lesion diameter on diffusion-weighted magnetic resonance imaging may help predict low-grade prostate cancer in patients eligible for active surveillance: a preliminary analysis / D.H. Lee, K.C. Koo, S.H. Lee [et al.] // *J Urol.* – 2013. – Vol. 190. – P. 1213–1217.

127. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance / J.O. Herrera-Caceres, M.S. Wettstein, H. Goldberg [et al.] // *Can Urol Assoc J.* – 2020. – Vol. 14. – P. E453–E457. – doi: 10.5489/cuaj.6341.

128. Utilization of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in clinical practice and focal therapy: report from a Delphi consensus project / M.J. Scheltema, K.J. Tay, A.W. Postema [et al.] // *World J Urol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 695–701.

129. Validation of proposed prostate cancer biomarkers with gene expression data: a long road to travel / A. Amaro, A.I. Esposito, A. Gallina [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.* – 2014. – Vol. 33. – P. 657–671.

130. Wallace, M. Uncertainty and quality of life of older men who undergo watchful waiting for prostate cancer / M. Wallace // *Oncol Nursing Forum*. – 2003. – Vol. 30(2). – P. 303–309.

131. Wellbeing during active surveillance for localized prostate cancer: A systematic review of psychological morbidity and quality of life / G. Carter, K. Clover, B. Britton [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2015. – Vol. 5. – P. 112–119.

132. Whole-gland ablation therapy versus active surveillance for low-risk prostate cancer: a prospective study / D. Enikeev, M. Taratkin, A. Amosov [et al.] // *Cent European J Urol*. – 2020. – Vol. 73. – P. 127–133.

133. Wilcox, C.B. Anxiety and health-related quality of life (HRQL) in patients undergoing active surveillance of prostate cancer in an Australian centre / C.B. Wilcox, D. Gilbourd, M. Louie-Johnsun // *BJU Int*. – 2014. – Vol. 113. – P. 64–68.

134. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? / H.U. Ahmed, D. Pendse, R. Illing [et al.] // *Nat ClinPractOncol*. – 2007. – Vol. 4(11). – P. 632–642.

135. Zelefsky, M.J. Long-Term Results of Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Impact of Dose Escalation on Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes / M.J. Zelefsky // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2008. – Vol. 71(4). – P. 1028–1033. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.066.